

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON I

U. E. R. MÉDECINE GRANGE-BLANCHE

N° d'Ordre 162

Année 1976

**MISE EN PLACE DU DEPISTAGE
DE LA TOXOPLASMOSE
CHEZ LA FEMME ENCEINTE
A LA MATERNITE DE L'HOPITAL DE VILLEFRANCHE/SAONE**

THÈSE

présentée

A L'UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON I

et soutenue publiquement le 30 Avril 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

SAMBA née LEFEBVRE Marie-Christine

née le 19 Juillet 1950

à **MENTON (Alpes-Maritimes)**

EDITIONS A. G. E. L.

72. Rue Etienne-Richerand - 69003 LYON

1976

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON I

U. S. M. MÉDECINE GÉNÉRALISTE

N° 2015 102

LYON 1975

MISE EN PLACE DU DÉPISTAGE
DE LA TOXOPLASMOSE

CHEZ LA FEMME ENCEINTE

A LA MATERNITÉ DU CHÔTAL DE VALCHAMPEL

Digitized by the Internet Archive
in 2026

A L'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON

U. S. M. MÉDECINE GÉNÉRALISTE

U. S. M. MÉDECINE GÉNÉRALISTE

SANDEL - L'ŒUVRE DE LA FEMME

1975 102

U. S. M. MÉDECINE GÉNÉRALISTE

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON I

U. E. R. MÉDECINE GRANGE-BLANCHE

N° d'Ordre 162

Année 1976

MISE EN PLACE DU DEPISTAGE DE LA TOXOPLASMOSE CHEZ LA FEMME ENCEINTE

A LA MATERNITE DE L'HOPITAL DE VILLEFRANCHE/SAONE

THÈSE

présentée

A L'UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON I

et soutenue publiquement le 30 Avril 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

SAMBA née LEFEBVRE Marie-Christine

née le 19 Juillet 1950

à MENTON (Alpes-Maritimes)

EDITIONS A. G. E. L.

72. Rue Etienne-Richerand - 69003 LYON

1976

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I

U. E. R. MEDICINE - GRANDE BRANCHE

Année 1979

N° d'ordre 162

MISE EN PLACE DU DÉPISTAGE DE LA TOXOPLASMOSE CHEZ LA FEMME ENCEINTE

A LA MATERNITE DE L'HOPITAL DE VILLEFRANCHE-SAONE

THÈSE



A L'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I

et soumise pour l'obtention du diplôme de Docteur en Médecine
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

GAMBAUD LÉONORE Marie-Christine

née le 19 juillet 1950

A MONTON (Alpes-Maritimes)

Unité d'Enseignement et de Recherches

MÉDECINE GRANGE-BLANCHE

8, AVENUE ROCKEFELLER
69373 LYON CEDEX 2

Tél. 69.41.14 (Poste 258)

74.42.66 (ligne directe)

Président de l'Université : Professeur D. GERMAIN

Premier Vice-Président : Professeur E. ELBAZ

Deuxième Vice-Président :

Troisième Vice-Président :

Secrétaire Général : M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITÉ :

MÉDECINE : Grange-Blanche - Directeur : Docteur B. SALLE (M.C.A.)
Alexis-Carrel - Directeur : Professeur C. GIROD
Sud-Ouest - Directeur : Professeur J. ROBERT
Lyon-Nord - Directeur : Professeur J.P. GARIN
Directeur Honoraire : Professeur A. BERTOYE

BIOLOGIE HUMAINE : Directeur : Professeur J.C. CZYBA

TECHNIQUES DE READAPTATION : Directeur : Docteur A. MORGON (M.C.A.)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES : Directeur : Professeur L. ODDOUX

SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Directeur : Docteur R. VINCENT

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE : Président du Conseil
d'U.E.R. : Professeur
R. GUILLET
Professeur
Directeur : M. A. MILLON

MATHEMATIQUES : Directeur / H. BUCHWALTER

PHYSIQUE : Directeur : Professeur R. UZAN

CHIMIE ET BIOCHIMIE : Directeur : Professeur J. HUET

SCIENCES DE LA NATURE : Directeur : Professeur J. BRUN

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Directeur M. R. FONTANGES (M.C.A.)

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 1 : Directeur : Professeur B. POUYET

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 2 : : Directeur M. J. GAILLET
(Directeur E.N.S.A.M.)

OBSERVATOIRE : Directeur : Professeur BIGAY J.H.

PHYSIQUE NUCLEAIRE : Directeur : Professeur A. SARAZIN

MECANIQUE : Directeur : Professeur J. MATHIEU

*Ce dépistage est effectué grâce à une subvention de la
Caisse Nationale d'Assurance Maladie (C.N.A.M.) *
versée à la Fédération des Organismes Régionaux d'Obstétrique
et de Pédiatrie Sociale (F.O.R.O.P.S.) ** de la région Rhône-
Alpes.*

*Le travail est assuré, en collaboration, par le personnel du
Laboratoire de Parasitologie et de Pathologie tropicale de
l'Hôpital de la Croix-Rousse de LYON (chef de service :
Professeur GARIN), et par celui de la Maternité de l'Hôpital
de VILLEFRANCHE sur SAONE (chef de service
Docteur DARROZE).*

* C.N.A.M. : 55 avenue Bosquet - 75700 PARIS

** F.O.R.O.P.S. Région Rhône-Alpes : Hôtel - Dieu LYON.

COMPOSITION DU JURY

MM. le Professeur COUDERT Jean (Président)	U.E.R. Grange-Blanche
le Professeur GARIN Jean-Paul	U.E.R. Lyon-Nord
le Docteur THOULON Jean-Marie (Maître de Conférences Agrégé)	U.E.R. Sud-Ouest
le Docteur MONIER Jean-Claude (Maître de Conférences Agrégé).	U.E.R. Alexis Carrel
le Docteur DARROZE Roger	

J'adresse tous mes remerciements à Monsieur le Professeur J. COUDERT qui, le premier, m'a conseillé d'accomplir ce travail. Il m'honore en acceptant de présider ce jury.

J'exprime toute ma reconnaissance à Monsieur le Professeur J.P. GARIN. Son accueil a toujours été cordial et c'est avec beaucoup de bienveillance qu'il a guidé la mise en place de ce dépistage.

Je remercie Monsieur le Professeur J.M. THOULON d'avoir accepté de juger ce travail.

Je suis reconnaissante à Monsieur le Professeur J.C. MONIER de participer à ce jury.

Monsieur le Docteur R. DARROZE a accepté la mise en place de ce dépistage dans son service ; ses conseils et sa confiance en ont facilité le déroulement. Durant le semestre passé à la Maternité, j'ai apprécié son enseignement de l'Obstétrique pratique dispensé avec tant d'amabilité. Je lui exprime toute ma gratitude.

Je remercie vivement Mademoiselle M. MOJON.

Sa disponibilité, sa compétence, ses conseils ont permis l'élaboration de ce travail.

J'adresse mes remerciements à Monsieur le Docteur R. TRAN-MANH-SUNG.

Ses suggestions et ses objections m'ont été précieuses.

Madame B. PAILLARD a toujours répondu, avec une grande gentillesse, à mes nombreuses questions. Son expérience m'a beaucoup aidée. Qu'elle trouve ici l'expression de ma reconnaissance.

Je remercie Madame G. PUJOS, Mesdemoiselles C. COURBON, G. CHAMUSSY, J. BERTRAND, Monsieur A. PANAYI, du Laboratoire de Parasitologie et de Pathologie tropicale de l'Hôpital de la Croix-Rousse. Leur accueil a toujours été agréable.

Je suis reconnaissante à Monsieur le Docteur I. YACHOUH de l'intérêt qu'il a porté à la mise en place du dépistage.

J'exprime tous mes remerciements à Mademoiselle M.L. PADERNOZ, Mesdames M. CAILLUET, N. APKO et à toutes les personnes travaillant à la Maternité. Leur serviabilité est remarquable.

Je tiens à remercier également Madame C. LIOU, et Mademoiselle JORGE-DUARTE pour leur aide dans la préparation et la présentation de ce travail.

Je remercie mon mari pour sa patiente collaboration. Ses connaissances mathématiques, son raisonnement rigoureux, et ses critiques ironiques ont été bien utiles pour étudier les premiers résultats de ce dépistage.

Nous utilisons dans les tableaux et dans le texte quelques abréviations.

G	=	Grossesse
S. C.	=	Sang du Cordon
D. R.	=	Dernières Règles
A. P.	=	Accouchement prévu
AC	=	Anticorps
TLT	=	Test de Lyse des Toxoplasmes
D. C.	=	DéviatiOn du complément
IF	=	Immunofluorescence indirecte
Rgt	=	Test de REMINGTON
Rgt dt +	=	Test de REMINGTON douteux positif
UI	=	Unités InternatiOnales
Agg	=	Agglutination directe
Agg 2 ME	=	Agglutination après traitement au 2 Mercapto- Ethanol
IgG	=	Immunoglobulines G
IgM	=	Immunoglobulines M

INTRODUCTION

Ce travail est le compte-rendu de la mise en place du dépistage de la Toxoplasmose chez la femme enceinte, à la Maternité de l'Hôpital de Villefranche-sur-Saône.

L'expérience, actuellement en cours, fait partie d'une étude plus vaste, effectuée par l'équipe de recherche du Professeur J. P. GARIN, au Laboratoire de Parasitologie et Pathologie tropicale de l'Hôpital de la Croix-Rousse à Lyon. D'autres essais sont faits dans de nombreuses régions de France.

Ce dépistage a pour but de diminuer, grâce au traitement de la mère, l'incidence et la gravité de la foetopathie actuellement la plus fréquente en France : la Toxoplasmose congénitale.

Nous espérons que tous ces travaux finiront par convaincre les Organismes administratifs de la nécessité de rendre obligatoire un tel dépistage et les persuaderont que la prise en charge de mesures préventives comme celles-ci est tout aussi justifiée que celle de mesures curatives.

CHAPITRE I

RAPPELS SUR LE TOXOPLASME ET LA TOXOPLASMOSE

I - DEFINITION

La Toxoplasmose est une maladie parasitaire due à un protozoaire : Toxoplasma gondii, affectant l'animal et l'Homme.

A l'exception des pays de l'extrême Nord où elle paraît inexistante, elle est, bien qu'à des fréquences variables suivant les régions, mondialement répandue.

Elle se présente sous deux formes très différentes :

. La Toxoplasmose acquise, souvent inapparente, est presque toujours bénigne sauf en cas de défaillance immunitaire.

. La Toxoplasmose congénitale : sa relative fréquence et sa gravité sont à l'origine des efforts fournis pour son dépistage, par de nombreuses équipes de biologistes et cliniciens.

II - HISTORIQUE

- En 1908, à l'Institut PASTEUR de Tunis, NICOLLE et MANCEAUX isolent chez un rongeur sauvage : le Gondi, un protozoaire endocellulaire en forme de croissant, qu'ils nomment Toxoplasma gondii.

- Le Toxoplasme fut par la suite retrouvé chez de nombreuses espèces animales.

- En 1939, WOLF, COWEN et PAIGE mettent en évidence le

Toxoplasme dans les lésions cérébrales d'un enfant mort d'encéphalopathie.

- En 1948, SABIN et FELDMANN pratiquent un test biologique permettant d'apprécier la diffusion du parasite chez l'Homme et l'Animal (dye-test) repris en France sous le nom de Test de lyse du Toxoplasme (DESMONTS).

- En 1969, HUTCHISON, WORK et SIIM en Angleterre ; FRENKEL, DUBEY et coll. aux U.S.A. découvrent une nouvelle forme kystique de Toxoplasma gondii dans les selles de chats infestés : l'oocyste.

- En 1971 ces mêmes chercheurs décrivent le cycle du parasite.

III - LE PARASITE ET SON CYCLE

A - MORPHOLOGIE

Le Toxoplasme se présente sous différentes formes : végétative, kystique et sous la forme typique d'une Coccidie.

1) Le trophozoïte ou forme végétative.

C'est un élément en forme de croissant de 5 à 8 μ de longueur sur 2 à 5 μ de largeur, avec une extrémité effilée et un pôle globuleux près duquel se trouve le noyau.

Quelquefois isolé, le plus souvent intracellulaire, il se rencontre principalement dans les cellules du Système Réticulo-Endothélial, mais peut être retrouvé dans toutes les cellules nucléées.

2) Le kyste.

C'est une formation sphérique ou quelquefois allongée mesurant 15 à 100 μ ; il contient de très nombreux mérozoïtes tassés les uns contre les autres. Les mérozoïtes sont des éléments plus petits que les formes végétatives dont ils sont issus par une série de multiplications asexuées (division binaire et surtout endodyogénie ^{*}).

Il est intratissulaire (muscle, cerveau, rate, poumons ...).

Le trophozoïte et le kyste sont les deux formes retrouvées chez tous les animaux parasités (Homme et Chat compris).

3) Les formes retrouvées chez le Chat décrites par HUTCHISON, DUNACHIE, WORK et SIIM d'une part, et par FRENKEL, DUBEY et coll. d'autre part (1970).

Le Toxoplasme se rencontre chez le Chat sous les formes déjà décrites, mais aussi sous les formes schizogoniques, gamétogoniques et oocystiques d'une Coccidie.

- Les schizontes (cycle asexué) et les gamétocytes (cycle sexué) peuvent être observés dans les cellules de l'épithélium intestinal du Chat.

- Les oocystes, qui résultent de la conjugaison de gamétocytes mâles et femelles, sont libérés dans la lumière intestinale et éliminés avec les déjections. Leur taille est d'environ 12 μ .

Dans le milieu extérieur, sous certaines conditions (humidité) se produit la sporulation ou sporogonie. Chaque oocyste sporulé se compose de deux sporocystes contenant chacun quatre sporozoïtes (futurs Toxoplasmes).

* Endodyogénie : mode de multiplication où le noyau de la cellule mère donne naissance à deux bourgeons qui représentent les futurs noyaux des cellules filles ; celles-ci se forment à l'intérieur de la cellule mère.

B - RESISTANCE AU POUVOIR INFECTANT

1) Les trophozoïtes.

Ils sont :

- . fragiles dans le milieu extérieur, très sensibles à la chaleur, à la sécheresse, à la putréfaction,
- . résistants au froid : quelques semaines à un an à température de congélation ($- 70^{\circ} \text{C}$)
- . Ils ne sont pas détruits par la lyophilisation,
- . Ils sont très sensibles aux agents chimiques : acides (suc gastrique compris), phénol à 5 %, alcool à 70 %.

2) Les kystes.

Ils sont :

- . assez sensibles à la chaleur et la putréfaction ; ils sont tués en 30 mn à 50°C , et en 15 mn à 60°C ,
- . résistants au froid,
- . résistants au suc digestif (à la pepsine pendant deux heures, à la trypsine pendant six heures), contrairement aux trophozoïtes,
- . chez l'Hôte les kystes intratissulaires survivent très longtemps (plusieurs années et quelquefois toute la vie).

3) Les oocystes.

Ils sont :

- . beaucoup plus résistants dans le milieu extérieur, et les sporozoïtes conservent leur pouvoir infestant pendant plus d'un an en milieu aqueux ; plusieurs jours à un mois à sec, si le taux d'humidité atmosphérique est élevé.
- . sensibles à la dissécation et à la chaleur ; 30 mn à 55°C suffisent à les tuer,

- . résistants aux enzymes protéolytiques (pepsine, trypsine), aux acides, aux alcalis et aux détergents usuels ; ils sont tués par l'ammoniaque, et l'eau de Javel.

C - CYCLE

- . Le réservoir de germes est animal mais aussi tellurique.

- . Le cycle fait intervenir :

- un hôte définitif : le Chat.

Il se contamine par ingestion de kystes contenus dans les tissus d'animaux parasités. Les toxoplasmes se multiplient par :

- . reproduction asexuée :

- endodyogénie (cycle extra-intestinal),
division binaire ;

- schizogonie (cycle intra-intestinal).

- . reproduction sexuée : gamétogonie (cycle intra-intestinal).

La sporogonie débute dans les fèces et se poursuit dans le milieu extérieur.

- Les hôtes intermédiaires (herbivores - omnivores - Homme).

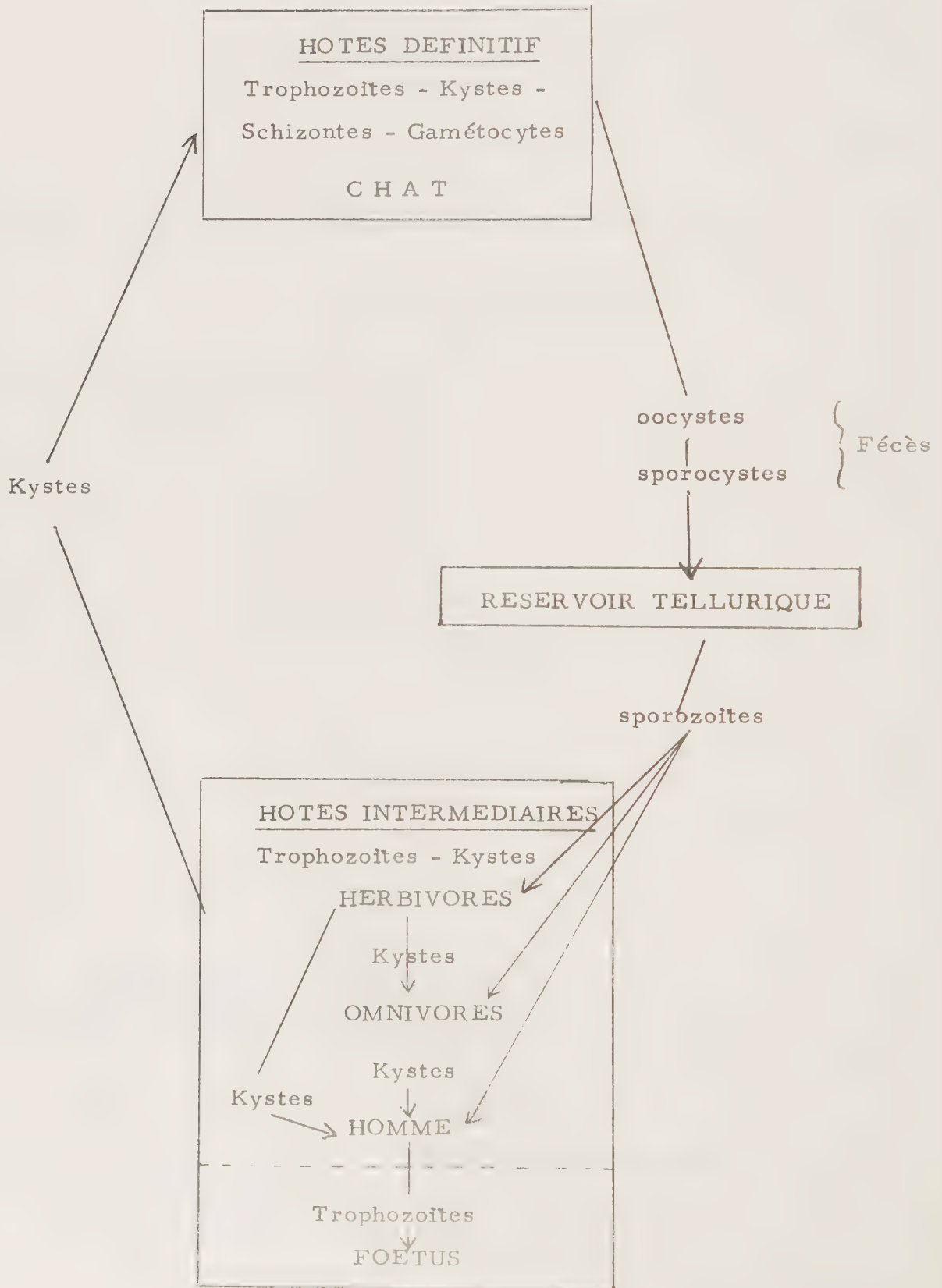
Ils se contaminent en ingérant des sporozoïtes.

La reproduction des toxoplasmes est chez eux asexuée.

- A côté de ce cycle, dit indirect, il existe un passage direct du Toxoplasme, entre hôtes intermédiaires :

- . par ingestion de chair parasitée (kystes),
- . par transmission in utero (trophozoïtes).

CYCLE DU TOXOPLASME - d'après LAGARDERE-GENTILLINI (12)



IV - PATHOGENIE

Il existe deux modes de contamination correspondant chacun à l'une des formes de la maladie.

1 - LA TOXOPLASMOSE ACQUISE

Elle est consécutive à l'ingestion :

- de viande parasitée non suffisamment cuite (mouton, porc et boeuf),
- d'aliments souillés par des déjections de chats parasités.

Ce mode de contamination est moins fréquent que le précédent.

Il y a dissémination de trophozoïtes par voie sanguine dans tous l'organisme, multiplication puis formation de kystes dans les différents organes. Cette maladie généralement inapparente ou bénigne revêt une forme plus ou moins grave chez les personnes présentant une défaillance immunitaire. La réceptivité est totale aux primo-infestations ; par contre, la maladie laisse une immunité durable protégeant contre de nouvelles contaminations.

2 - LA TOXOPLASMOSE CONGENITALE

Elle résulte d'une toxoplasmose maternelle acquise dont la phase parasitémique se fait en cours de gestation.

Les parasites se multiplient au niveau du placenta et ne peuvent passer dans la circulation foetale que si il existe des anomalies placentaires, même minimales. La Toxoplasmose maternelle n'est donc pas transmise au fœtus dans tous les cas.

Actuellement, on estime que la contamination foetale n'a lieu que dans un tiers des cas. Dans l'absolu la Toxoplasmose congénitale (clinique et sérologique) atteint 2 à 3 enfants sur 1000 naissances, soit 10 fois plus que la rubéole congénitale, et 40 fois plus que la phénylcétonurie. (34)

Le risque foetal est fonction de la date de contamination maternelle :

- au cours des 6 premières semaines de gestation, le risque de foetopathie est nul ; mais un avortement spontané peut se produire.

- de la 10ème à la 20ème semaine, l'atteinte foetale est relativement rare car la barrière placentaire est, à cette époque, difficilement franchie ; mais elle est toujours sévère (forme neuro-oculaire notamment).

- de la 20ème semaine à l'accouchement, la contamination foetale est beaucoup plus fréquente, car le placenta est de plus en plus facilement franchi ; mais les atteintes foetales sont cliniquement de moins en moins graves, ou sont uniquement sérologiques.

V - LA CLINIQUE

A - LA TOXOPLASMOSE ACQUISE

1 - La forme inapparente

Sans traduction clinique évocatrice, sa découverte se fait à l'occasion d'un examen sérologique systématique. Elle est très fréquente.

2 - La forme ganglionnaire.

Elle est bénigne et se manifeste par :

. la polyadénopathie. Les ganglions sont fermes, indolores, non inflammatoires, de volume modéré. Ils siègent préférentiellement dans les régions occipitale, jugulo-carotidienne, sus-claviculaire, trapéziennes.

. les signes généraux :

- température modérée,
- asthénie,
- myalgies, arthralgies,
- exanthème,

. la chorioretinite est exceptionnelle.

. enfin, il n'y a pas de signes buccopharyngés, ni de splénomégalie, à la différence de la Mononucléose infectieuse.

. l'hémogramme est variable ; il montre en général une discrète mononucléose, avec présence de cellules hyperbasophiles.

3 - Les autres formes cliniques.

. L'encéphalomyélite toxoplasmique.

Elle est très rare. Son évolution peut être mortelle, ou peut aboutir à la guérison totale.

Elle se manifeste par :

- un syndrome méningé,
- des convulsions,
- des perturbations de l'EEG,
- une hyperalbuminorachie.

. La toxoplasmose acquise grave.

Elle est exceptionnelle ; elle se rencontre chez des malades présentant un déficit immunitaire, ou après contamination par inoculation (piqûres de tiques, accidents de laboratoire).

Elle se manifeste par :

- un syndrome infectieux sévère,
- un rash maculo-papuleux,
- et, selon les cas, par des signes cardiaques, pulmonaires, hépatiques, encéphalitiques.

B - LA TOXOPLASMOSE CONGENITALE

Elle est responsable d'avortements, mais surtout de lésions multiples expliquant le très grand nombre de symptômes rencontrés. Nous rappellerons seulement les formes cliniques les plus fréquentes.

1 - L'avortement toxoplasmique.

La toxoplasmose aiguë survenant en début de grossesse peut entraîner la mort in utero et un avortement spontané.

Certains ont discuté la possibilité d'avortements à répétition, liés à une toxoplasmose chronique. Cette hypothèse n'est pas vérifiée actuellement, et on considère qu'un avortement toxoplasmique n'a pas de risques de se répéter au cours de grossesses ultérieures.

2 - La toxoplasmose congénitale neuro-oculaire.

Elle est caractérisée par :

a) Les lésions du système nerveux central

. modifications du volume du crâne

- l'hydrocéphalie est la plus fréquente (26 % des cas). Elle peut être constatée très tôt ou n'apparaître que vers 3 - 4 mois.
- la microcéphalie est beaucoup plus rare.

. calcifications intra-cérébrales (33 % des cas).

Elles sont vues sur la radiographie du crâne, sous trois aspects :

- en "coup d'ongle"
- curvilignes
- nodulaires.

. crises convulsives et autres signes neurologiques
(52 % des cas) :

- crises convulsives localisées ou généralisées,
- altérations diffuses ou en foyer de l'EEG,
- troubles du tonus,
- rarement paralysie,
- le retard psycho-moteur est variable,
- le L. C. R. souvent normal peut montrer une hyper albuminorachie.

b) Les lésions oculaires (76 % des cas)

Elles peuvent être présentes dès la naissance ; mais quelquefois, elles n'apparaissent que plusieurs années après. Il peut s'agir de :

- microphthalmie unie ou bilatérale,
- lésions du cristallin ou de l'iris,
- mais, surtout de chorioretinite diagnostiquée par l'examen du fond d'oeil. Si la lésion est maculaire, elle entraîne une cécité ; une cécité unilatérale est souvent la cause d'un strabisme.

L'évolution de cette forme de la maladie est variable suivant l'association et la gravité des lésions. On constate souvent, en l'absence de traitement, une reprise de l'infection, causant de nouvelles lésions, vers le quatrième mois de la vie. Ceci est dû à la disparition des anticorps transmis par la mère.

3 - La toxoplasmose congénitale généralisée.

Elle se traduit par un syndrome d'allure septicémique avec

ictère, hépato-splénomégalie, manifestations cutanées, hémorragiques, troubles pulmonaires, cardiaques, neurologiques. L'évolution spontanée est en générale fatale, en quelques jours ou semaines.

4 - Les formes atténuées, pauci-symptomatiques.

5 - Les formes cliniquement latentes ou formes sérologiques.

Elles représentent les 2/3 des contaminations foetales. Comme les formes pauci-symptomatiques, elles sont importantes à connaître, et doivent être traitées, car il existe un risque de poussées évolutives tardives : apparition d'hydrocéphalie, de comitialité, de chorioretinite après plusieurs mois ou années.

VI - DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

A - LE DIAGNOSTIC DIRECT

C'est la recherche directe du parasite à partir des tissus contaminés (placenta) et l'inoculation à la souris.

B - LE DIAGNOSTIC INDIRECT - IMMUNOLOGIQUE

C'est le plus couramment utilisé.

1 - Pour la toxoplasmose acquise, un diagnostic de certitude repose sur l'ascension significative des anticorps objectivée par l'étude sérologique de deux prélèvements de sérum effectués à trois semaines d'intervalle.

2 - Pour la toxoplasmose congénitale, et particulièrement dans ses formes inapparentes, un examen sérologique sur le sang du cordon ou dans les premiers jours de la vie, oriente le diagnostic, mais ne peut apporter une certitude ; les Ig G retrouvées chez l'enfant peuvent être des Ig G maternelles transmises. L'expérience montre qu'un taux d'Ig G > 300 UI est aussi suspect qu'un taux Ig G un peu plus faible mais associé à des Ig M/positives. Pour affirmer le diagnostic, il est nécessaire de refaire plusieurs examens sérologiques au cours de la première année (à 1, 3, 6, 9 et 12 mois).

. Chez un enfant non contaminé, on constate la diminution rapide des taux d'anticorps (de moitié, tous les 25 à 30 jours selon DESMONTS),

. Chez un enfant atteint, l'évolution sérologique se caractérise par une légère diminution (non obligatoire) du taux d'anticorps suivie d'une augmentation.

. Chez un enfant traité, l'évolution sérologique peut être voisine de celle observée chez un enfant indemne, d'où la difficulté d'interprétation.

Une étude quantitative des Immunoglobulines est également faite par certains (DESMONTS) : dosage des Ig A et des Ig M dans le sang du cordon et surtout, calcul de la charge immunitaire des immunoglobulines qui est le rapport entre le taux d'anticorps antitoxoplasmiques, exprimé en unités internationales (UI) et la quantité d'Ig G exprimée en grammes.

3 - Il existe plusieurs techniques sérologiques.

a) Certaines étudient la réponse humorale globale de l'organisme à l'agression du toxoplasme. Les anticorps mis en évidence

appartiennent surtout aux immunoglobulines G (Ig G).

Ce sont :

- le test de lyse de SABIN et FELDMANN
modifié par DESMONTS (TLT : résultats donnés en Unités Internationales),
- la réaction d'Immunofluorescence indirecte (IF résultats donnés en UI),
- la réaction de déviation du complément (D. C.),
- les réactions mettant en évidence des agglutinines : réaction d'agglutination directe et d'héماغglutination.

b) D'autres techniques mettent en évidence des anticorps appartenant aux immunoglobulines M (Ig M) qui ne sont retrouvées qu'au début de la maladie.

Ce sont :

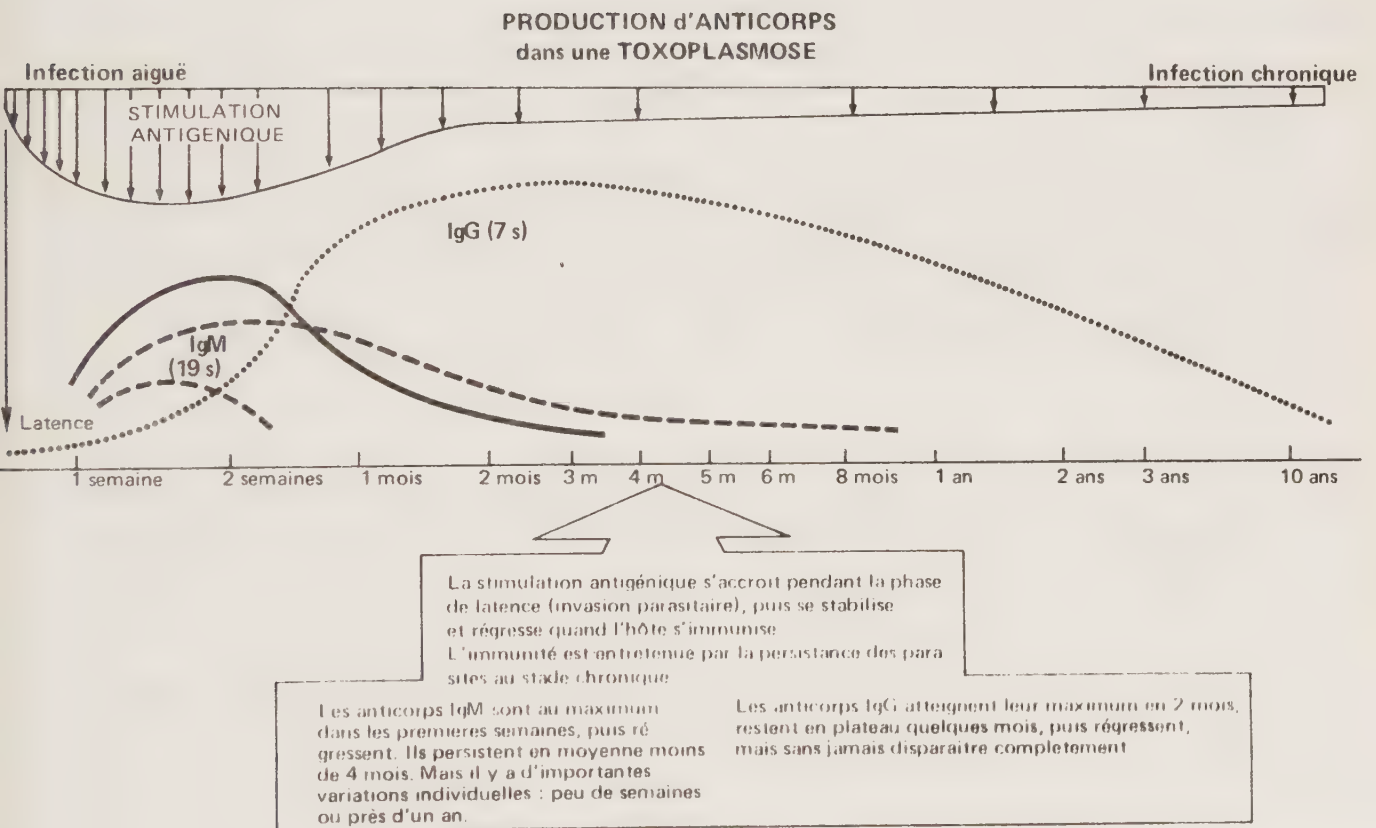
- le test de REMINGTON (réaction d'Immunofluorescence utilisant comme révélateur des anti-Ig M).
- le test au 2 Mercapto-éthanol (2 ME) qui étudie les anticorps agglutinants Ig M.

Nous étudierons de façon plus détaillée les techniques qui sont utilisées pour le dépistage sérologique de la toxoplasmose à la Maternité de l'Hôpital de Villefranche sur Saône, dans le chapitre III.

PRODUCTION D'ANTICORPS DANS UNE TOXOPLASMOSE

Figure 1

Tiré de Sérologie de l'infection toxoplasmique en particulier à son début : Méthodes et interprétation des résultats. Lyon, 11-12 janv. 1975. Fondation MERIEUX - (DESMONTS) (15).



VII - LE TRAITEMENT

Trois médicaments actifs sur le toxoplasme sont couramment utilisés :

- la SULFADIAZINE qui est un sulfamide
 - 100 à 200 mg/kg/j, chez l'enfant
 - 4 à 6 g/j chez l'adulte
- la PYRIMETHAMINE qui est un antipaludien de synthèse
 - 1 mg/kg/j chez l'enfant
 - 50 mg/j chez l'adulte.

Elle nécessite une surveillance hématologique étroite et l'administration associée d'acide folique.

- le SPIRAMYCINE
 - 50 à 100 mg/kg/j chez l'enfant
 - 2 à 3 g/j chez l'adulte.

Ces médicaments sont souvent utilisés en association. L'existence de phénomènes inflammatoires importants nécessite une corticothérapie d'appoint.

Chez la femme enceinte, le traitement repose sur la seule Spiramycine en raison de la toxicité des autres médicaments. Elle s'administre jusqu'à l'accouchement, en cures répétées de un mois, avec des intervalles sans traitement, de 15 jours. Le but de ce traitement est la prévention de la toxoplasmose congénitale. Actuellement, les résultats de cette prévention sont les suivants :

- D'après COUVREUR (1971) :
 - . Quantitativement, on observe une diminution du risque foetal :
 - mères non traitées : - 45 % des enfants sont indemnes.
 - mères traitées : - 78 % des enfants sont indemnes.

. Les atteintes sont moins sévères chez les enfants nés de mères traitées.

- D'après ROUX (1973-1974) (43) :

- mères non traitées : 50 à 60 % des enfants sont indemnes
- mères traitées : 91,3 % des enfants sont indemnes.

. Sur le plan sérologique, la Spiramycine agit sur la courbe d'évolution sérologique, en freinant et en stoppant l'ascension des taux d'anticorps antitoxoplasmiques et/ou en accélérant leur chute (21-31).

. Chez l'enfant, il existe plusieurs schémas thérapeutiques suivant la gravité de l'atteinte.

- L'enfant cliniquement atteint est traité :

- . soit par l'association (Sulfadiazine-Pyriméthamine) pendant un mois, avec éventuellement des corticoïdes pendant quelques jours, si il existe des signes inflammatoires sévères, puis, par la Spiramycine en cures répétées,
- . soit par la Spiramycine seule.

La durée du traitement est d'un an.

- L'enfant cliniquement sain est traité par la Spiramycine.

La poursuite du traitement en cures répétées de un mois, se fera pendant un an, si l'atteinte toxoplasmique est sérologiquement diagnostiquée.

VIII - LA PROPHYLAXIE

La prévention de la toxoplasmose acquise est pratiquement impossible. Les animaux de boucherie, à l'origine du plus grand nombre des contaminations humaines, font une maladie inapparente. S'abstenir de manger de la viande saignante, bien laver les crudités, éviter la présence d'un chat comme animal domestique, sont des mesures efficaces, mais que l'on ne peut pratiquer pendant toute une vie. Par contre, ces mesures devraient être scrupuleusement appliquées par les femmes enceintes non immunisées, pendant toute la durée de leur grossesse. En effet elles permettent de diminuer de façon significative le taux d'infestation des femmes non immunisées. C'est ce qu'a montré l'enquête effectuée à l'hôpital St-Antoine à Paris (43) : le taux d'infestation des femmes non immunisées bien suivies est de 1,6 % au lieu de 4,7 % en général.

En dehors de ces mesures hygiéno-diététiques, la prophylaxie consiste, principalement, à dépister la toxoplasmose de la femme enceinte, par des contrôles sérologiques, et à prévenir les formes congénitales par le traitement approprié.

CHAPITRE II

LA MATERNITE DE L'HOPITAL DE VILLEFRANCHE SUR SAONE

Dans ce chapitre, nous nous proposons de situer la structure et le contexte dans lesquels cet essai de dépistage sérologique de la Toxoplasmose chez la femme enceinte, a été mis en place.

Nous étudierons l'organisation de la Maternité, puis l'aspect sociologique de la population féminine bénéficiant des services de la Maternité.

A - ORGANISATION DE LA MATERNITE

La Maternité de l'Hôpital de Villefranche-sur-Saône, Service du Dr DARROZE comporte :

- 44 lits d'accouchées,
- 8 lits pour les femmes présentant une grossesse pathologique. Ces lits sont regroupés et constituent le secteur : Infirmerie de la Maternité.

Le personnel de la Maternité est constitué :

- d'un chef de service,
- d'un assistant à temps partiel,
- de deux internes,
- de dix sage-femmes, dont une est surveillante,
- d'une infirmière puéricultrice,
- de quatre infirmières à l'Infirmerie de la Maternité,
- de vingt-deux auxiliaires puéricultrices,

- de cinq aides-soignantes,
- de dix employées de service,
- d'une secrétaire médicale.

L'activité de la Maternité :

- en 1975, 1165 femmes ont donné naissance à 1177 enfants.
Il y a environ 600 entrées par an à l'Infirmierie de la Maternité.

- trois consultations pré-natales et une consultation post-natale sont assurées chaque semaine dans le service.

B - ASPECT SOCIOLOGIQUE DE LA POPULATION HOSPITALISEE A LA MATERNITE

Nous nous sommes intéressés uniquement à l'origine ethnique et à la zone d'habitat de cette population pour l'année 1975.

Origine ethnique

72 % des femmes sont françaises

28 % des femmes sont d'origine étrangère.

La population étrangère est constituée de personnes venant d'Afrique du Nord, de Turquie, d'Italie, d'Espagne, du Portugal.

Répartition de la population étrangère *

	<u>Afrique du Nord</u>	<u>Turquie</u>	<u>Italie Espagne Portugal</u>	<u>Autres</u>	<u>Total</u>
% de la population étrangère	52 %	19 %	26 %	3 %	100 %
% de la population globale	15 %	5 %	7 %	1 %	28 %

* La classification a été faite à partir des deux noms et du prénom.

Zone d'habitat

Pour définir les zones d'habitat rural et urbain, nous nous sommes référés aux critères utilisés par l'INSEE : toute commune de plus de 2000 habitants ou faisant partie d'une agglomération est une commune urbaine.

- 64 % de la population étudiée habite en zone urbaine, c'est-à-dire à :

- . Villefranche-sur-Saône (30 633 habitants en 1975) et sa banlieue (Limas - Gleizé - Arnas) - Belleville-sur-Saône et Anse, pour le département du RHONE,
- . Trévoux, Neuville-sur-Saône, Jassans-Riottier, pour le département de l'AIN.

- 36 % de la population étudiée habite en zone rurale, c'est-à-dire dans le Beaujolais, la vallée de l'Azergue et la campagne du sud

du département de l'AIN.

- La population étrangère étudiée est à 89 % citadine et à 11 % rurale.

- La population française étudiée est à 54 % citadine et à 46 % rurale.

CHAPITRE III

MISE EN PLACE DU DEPISTAGE

Le but de ce dépistage est :

- de diagnostiquer, par des examens sérologiques systématiques lors des consultations pré-natales, les primo-infestations toxoplasmiques,
- de les traiter,
- de surveiller et éventuellement traiter les enfants atteints, ou à haut risque.

Les frais de dépistage n'incombent ni à l'Hôpital, ni aux personnes concernées.

Dans ce chapitre, nous exposons le protocole suivi, puis nous étudions les méthodes et l'interprétation des examens sérologiques pratiqués.

Le dépistage a été mis en place le 15 mars 1975. Il se poursuit actuellement suivant les mêmes modalités.

I - LE PROTOCOLE

A - PENDANT LA GROSSESSE

Lors de la première consultation passée à la Maternité (quel que soit l'âge de la grossesse), un prélèvement de sang (°) est fait à toutes les gestantes. Il est envoyé au Laboratoire de Parasitologie de l'Hôpital de la Croix-Rousse à Lyon, pour un examen sérologique toxoplasmique.

Trois techniques sérologiques sont pratiquées pour chaque sérum :

- l'immunofluorescence (IF)
- le test de REMINGTON qui met en évidence les Ig M
- la réaction d'agglutination directe couplée à la réaction d'agglutination après traitement du sérum par le 2 Mercapto-éthanol.

* La première sérologie est négative.

Une surveillance sérologique est instituée : des prélèvements sanguins sont effectués lors des visites pré-natales suivantes, pour dépister une éventuelle séroconversion.

* La première sérologie est positive.

- Faiblement positive : $0 < IF < 400 \text{ UI}$

Anticorps Ig M (Ac - Ig M) = 0

(test de REMINGTON ⊖ et indice d'agglutination faible),

(°) Les prélèvements se font sur tube sec ; la quantité de sang prélevée est de 5 à 10 cc. Les tubes sont laissés à température ambiante, environ 10 h, puis mis au réfrigérateur avant d'être acheminés au Laboratoire.

la personne est immunisée ; on ne refait pas de sérologie au cours de la grossesse.

- Fortement positive : IF $\gg$ 400 UI

Ac - Ig M = 0,

la personne est reconvoquée d'urgence. Il faut faire :

- . un examen clinique,
- . une nouvelle sérologie (2 à 3 semaines après la première),
- . débiter un traitement à la Spiramycine avant le résultat de la deuxième sérologie. Si la deuxième sérologie diagnostique une toxoplasmose évolutive (augmentation du taux d'anticorps fluorescents), le traitement sera poursuivi jusqu'à l'accouchement suivant le schéma décrit précédemment ; si non, le traitement sera arrêté.

- Dans les cas douteux, par exemple IF = 160 UI

Ac - Ig M douteux,

une nouvelle sérologie doit être faite. Dans le doute, un traitement à la Spiramycine doit être fait jusqu'au résultat de la deuxième sérologie.

* Si il existe une séroconversion franche, c'est-à-dire :

- . 1ère sérologie négative,
 - . 2ème sérologie IF $\gg$ 80 UI, avec ou sans Ac - Ig M,
- un examen clinique doit être fait : le traitement à la spiramycine est prescrit. L'évolution sérologique sera suivie par un ou deux prélèvements effectués au cours de la grossesse.

B - A L'ACCOUCHEMENT

- Une sérologie sur le sang du cordon est faite systématiquement, pour tous les nouveaux-nés, ceci comme contrôle supplémen-

taire, et pour ne méconnaître aucun cas de toxoplasmose congénitale.

- Arrêt du traitement des femmes ayant eu une toxoplasmose aiguë au cours de leur grossesse.

C - APRES L'ACCOUCHEMENT

1°) Le nouveau-né de mère toxoplasmique fera l'objet d'un bilan comprenant, en plus de la sérologie sur sang du cordon :

- une radiographie du crâne (face et profil),
- un examen du fond d'oeil (F.O.),
- un électro-encéphalogramme (EEG),
- un examen du liquide céphalorachidien (ponction lombaire ou sous occipitale),
- un examen par le pédiatre : consultation dans le Service de Pédiatrie de l'Hôpital (Service du Dr PRADON) ; l'hospitalisation dans ce service ne sera nécessaire qu'en cas de signes cliniques importants,
- un traitement à la Spiramycine (100 mg/kg/j), est systématiquement donné pendant un mois.

A l'âge d'un mois, l'enfant est réexaminé sur le plan clinique, dans le Service de Pédiatrie ; une nouvelle sérologie est faite à l'enfant et à la mère.

Une surveillance clinique et sérologique sera poursuivie tant que le risque de Toxoplasmose congénitale n'est pas écarté (persistance des anticorps) ; elle se fait généralement aux 1er, 3ème, 6ème, 9ème et 12ème mois.

La poursuite du traitement est fonction des résultats sérologiques. La chute rapide des anticorps, la négativation de la sérologie, entraînent l'arrêt du traitement.

On peut classer les enfants nés de mère toxoplasmique, en trois groupes :

- les enfants cliniquement et sérologiquement sains ; ils n'ont pas été contaminés,
- les enfants cliniquement sains et sérologiquement atteints ; ils ont été contaminés et doivent être traités pendant un an,
- les enfants cliniquement et sérologiquement atteints ; ils ont été contaminés et doivent être traités pendant un an.

2°). La sérologie sur sang du cordon montre une ascension (au moins de 2 dilutions) du taux d'anticorps par rapport aux sérologies maternelles.

. La sérologie sur sang du cordon est fortement positive ($\gg 400$ UI) et il n'y a pas de sérologie maternelle antérieure.

Dans ces deux cas, une surveillance sérologique est instituée : sérologies de la mère et de l'enfant à 1 mois, 3 mois et éventuellement après, si les anticorps persistent.

En principe, ces enfants ne présentent pas de signes cliniques évidents. En effet, tous les enfants subissent à la Maternité, l'examen clinique obligatoire du 4ème jour. La présence d'anomalie entraîne les investigations complémentaires habituelles. Cependant, si la sérologie du contrôle du 1er mois montre un taux élevé d'anticorps antitoxoplasmiques, il faut faire un nouvel examen clinique, un bilan paraclinique

(radio du crâne, F.O., EEG, P.L.) et commencer un traitement à la Spiramycine.

D - Enfin, une sérologie est faite à toutes les femmes faisant une fausse couche spontanée à l'Infirmierie de la Maternité.

En pratique, ce protocole n'est pas toujours rigoureusement respecté, en raison de certains facteurs d'ordre technique ou humain.

. Les facteurs techniques correspondent surtout aux difficultés de lecture et d'interprétation des examens sérologiques, à l'altération des sérums rendant les réactions impossibles. L'altération des sérums est souvent due à un "séjour" trop prolongé des tubes à température ambiante, ce qui peut être rapporté à un facteur humain.

. Les facteurs humains

Certains semblent impossibles à éliminer :

- le fait que certaines femmes ne viennent pas à la consultation de la Maternité,
- le fait que d'autres, suivies en consultation, accouchent ailleurs,
- le fait que certaines personnes ne répondent pas aux convocations.

Certains sont liés à des problèmes d'information, de compréhension, de coordination entre les différents secteurs ou les différentes personnes s'occupant du dépistage. L'influence de ces facteurs peut et devrait être diminuée dans l'avenir.

II - LES EXAMENS SEROLOGIQUES

Les examens sérologiques sont faits au Laboratoire de Parasitologie et de Pathologie tropicale à l'Hôpital de la Croix-Rousse à Lyon.

Trois méthodes sont utilisées :

- l'immunofluorescence indirecte
- le test de REMINGTON
- l'agglutination des toxoplasmes avant et après traitement au 2 Mercapto-éthanol.

Certains sérums, pour des raisons pratiques (manque d'antigènes) ne sont testés que par les deux premières méthodes.

Dans certains cas, les sérums sont contrôlés par le test de lyse des toxoplasmes et par la réaction de déviation du complément au Laboratoire de Parasitologie et Médecine exotique de la Faculté de Médecine de Lyon.

1) L'IMMUNOFLUORESCENCE INDIRECTE

Elle fut introduite en FRANCE par l'Ecole Lyonnaise (Professeurs COUDERT, GARIN, AMBROISE-THOMAS). Elle est pratiquée au Laboratoire depuis 1966.

Principe

Il consiste à mettre en évidence les anticorps antitoxoplasmiques d'un sérum, à l'aide d'un complexe révélateur fluorescent.

Schématiquement, on peut représenter le principe de cette méthode d'immunofluorescence indirecte de la façon suivante (d'après AMBROISE-THOMAS).

Comme pour le test de lyse, les résultats sont exprimés en unités internationales (UI). Le résultat donné correspond à la dernière dilution, convertie en UI, où la fluorescence est nette.

Caractéristiques

- Cette réaction décèle les anticorps de surface qui sont surtout des Ig G. Ces immunoglobulines se trouvent dans la fraction 7 S du sérum soumis à une ultracentrifugation en gradient de saccharose.
- Elle a une bonne spécificité.
- Le seuil de sensibilité est à 8 UI (au lieu de 2 UI pour le test de lyse).
- Sa lecture est délicate. L'appréciation de l'intensité de la fluorescence reste soumise à un facteur subjectif.
- Elle est cependant plus simple et plus facile à réaliser que le test de lyse. Elle s'adapte bien aux grandes séries d'un dépistage et revient moins cher que les autres réactions.

Interprétation

L'IF devient positive vers le 10ème jour après la contamination, atteint 400 UI au bout d'un mois, les valeurs maximales étant observées au troisième mois (environ 3200 UI). Puis, les titres restent stables formant un plateau qui dure 6 à 8 mois. Une chute plus ou moins rapide des titres d'anticorps se produit ensuite, pour atteindre vers le 18ème mois des taux < 160 UI dits séquellaires qui persistent probablement toute la vie (figure 2 page 63).

Ces anticorps humoraux ne jouent qu'un faible rôle dans la protection contre la réinfection, mais ils sont les témoins d'une immunité

beaucoup plus vaste avec composante cellulaire, qui, elle, semblerait être le véritable support de cette protection.

. Il existe des variations individuelles de cette courbe évolutive des anticorps.

Exemple : titres maxima à 400 ou 800 UI, persistance d'un plateau pendant des années.

. Seule la répétition de l'examen, trois semaines après, peut indiquer si l'affection toxoplasmique est ancienne ou récente.

. Les sérologies "imprécises"

Certains sérums sont tantôt négatifs, tantôt positifs à 8 UI. Nous avons qualifié d' "imprécises" les sérologies de ces sérums.

Il peut s'agir de sérum dont le taux d'anticorps est proche du seuil de sensibilité de la méthode ; il faudrait alors considérer ces sérums comme "positifs". Mais en même temps, on ne peut s'empêcher d'admettre l'existence possible de faux "positifs", non spécifiques. Les éventuelles conséquences entraînées par une réponse faussement positive nous semblent trop graves pour prendre un tel risque.

En pratique, chaque fois qu'un sérum a une IF < 0 puis à 8 UI, ou, vice-versa, nous demandons de refaire une sérologie, soit à la prochaine consultation, soit en cas de nouvelle grossesse.

Ne faudrait-il pas, comme le font certains (NIEL), avoir la même attitude pour tous les sérums à 8 UI ? 2 sérologies à 8 UI permettant seulement d'affirmer la positivité. Ou, faudrait-il augmenter la première dilution utilisée pour avoir comme premier résultat positif : 10 UI ? Le seuil de 10 UI est-il lui-même suffisant ?

La réaction d'agglutination pratiquée sur ces sérums permet-elle de trancher entre positivité et négativité ? Nous essaierons de répondre à cette question et donnerons une illustration du problème des sérologies "imprécises" dans la suite de ce travail.

Ce problème n'enlève nullement sa valeur à l'immunofluorescence indirecte qui reste une réaction de référence.

2) TEST DE REMINGTON

Proposé par REMINGTON en 1966, il est pratiqué à Lyon depuis novembre 1971.

Principe

C'est une immunofluorescence indirecte où le révélateur de l'anticorps fixé est un conjugué fluorescent anti-immunoglobuline M.

Un test positif signifie que le sérum testé contient des Ig M antitoxoplasme spécifiques.

Technique

L'immunofluorescence indirecte est pratiquée avec le même antigène lyophilisé (BD Mérieux) que dans la technique précédente et un conjugué anti Ig M préparé par le Laboratoire HYLAND (TRAVENOL) sur des sérums dilués au 1/20e avec l'utilisation de sérum de contrôle positif.

Les résultats sont donnés de la manière suivante :

Ig M = 0 Ig M+ ++ +++ suivant l'intensité de la fluorescence.

Caractéristiques

- Cette réaction met en évidence des anticorps appartenant aux immunoglobulines M (Ig M). Ils sont retrouvés dans la fraction 19S d'un sérum soumis à une ultracentrifugation en gradient de saccharose.

- Ce test est assez facile à réaliser, et il n'est pas coûteux.

- Mais sa lecture est difficile, même pour des observateurs expérimentés, la fluorescence des conjugués anti Ig M étant peu intense ; il existe quelquefois une fluorescence non spécifique des toxoplasmes, surtout dans les cas de sérologies sur sang du cordon. C'est pour cette raison que le Laboratoire effectue une étude uniquement qualitative.

- Le test de REMINGTON peut être négatif, alors que la quantité globale d'Ig M peut rester élevée ; ceci serait dû à un phénomène de compétition entre les Ig G et les Ig M, pour la saturation des sites antigéniques du toxoplasme. Quand les Ig G prédominent, ils inhibent la fixation de l'A.C - Ig M ; le test de REMINGTON pratiqué sur sérum global est alors négatif ; pratiqué sur la fraction 19S du sérum, il est positif.

- Tous les conjugués fluorescents Anti Ig M ne détectent pas les A.C - Ig M du nouveau-né (ce phénomène n'est pas retrouvé chez l'adulte). Le foetus produirait in utero des Ig M 7 S, donc de faible poids moléculaire, en quantité importante, non détectés par un conjugué fluorescent dépourvu de l'anticorps anti-Ig M homologue.

Interprétation

Théoriquement simple, elle est, en pratique, souvent délicate. Nous étudierons l'interprétation théorique, les causes d'erreurs, puis nous ferons un résumé des bilans des travaux récemment effectués en France, sur ce sujet.

a.) Interprétation théorique

. Dans la toxoplasmose comme dans beaucoup d'infections, l'apparition des Ig M précède celle des Ig G. Le test de REMINGTON sera donc positif en début d'infection, alors que les titres en IF (Ig G) sont encore bas. Il permet ainsi d'établir une distinction entre :

- les titres faibles en IF (Ig G) stigmates d'une affection ancienne (test de REMINGTON négatif),
- et les titres faibles en IF (Ig G) de début de toxoplasmose évolutive (test de REMINGTON positif).

. Il reste positif, trois à quatre mois ; son maximum se situe, un mois et demi après la contamination (cf. figure 2, page).

. Dans la toxoplasmose congénitale, ce test est très important pour établir un diagnostic rapide. En effet, les Ig M, à l'inverse des Ig G, ne traversent pas la barrière placentaire. Leur présence, chez le nouveau-né-, est le signe d'une contamination in utero puisque le foetus ne synthétise des Ig M qu'en cas d'infection.

b.) Causes d'erreurs

En dehors des problèmes techniques (lecture - spécificité des conjugués anti Ig M), il existe des causes d'erreurs liées aux variations individuelles de l'évolution sérologique.

. Chez certains sujets, on peut déceler des Ig M pendant très longtemps:

- 16 mois dans une observation rapportée par DESMONTS
- 20 à 32 mois dans 4 observations rapportées par
AMB ROISE-THOMAS
- 4 à 8 ans dans des observations rapportées par
REMYINGTON.

Le test reste positif, alors qu'il s'agit de toxoplasmose ancienne.

. Au contraire, chez d'autres, les Ig M ne sont présents que pendant 1 à 2 mois. En dehors de cette période, le test sera négatif, alors que la toxoplasmose est évolutive.

. Plus rarement, on a constaté des évolutions sérologiques avec apparition tardive d'Ig M associée à une IF (Ig G) élevée.

. Ainsi, la négativité du test de REMINGTON n'exclue pas la possibilité d'une toxoplasmose à son début.

c) Bilans des travaux récemment effectués en France (*)

Ce paragraphe a pour but d'illustrer par des chiffres, la fiabilité et les limites du test de REMINGTON.

Avant de résumer ces bilans, nous rappelons simplement les conclusions des travaux de G. DESMONTS et coll. sur le test de REMINGTON (16).

(*) Ces bilans ont été présentés à Lyon les 11 et 12 janvier 1975 (36, 25, 3).

. Le test de REMINGTON a décelé 92 % des cas de toxoplasmoses aiguës et a été mis en défaut dans 8 % des cas.

. Dans 38 % des cas, il a été positif par excès.

Travail du Service de Parasitologie et Médecine tropicale
du Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière - PARIS
 (NIEL G. , GENTILINI M.) (36)

. Le test a été pratiqué sur 10442 sérums ; dans tous les cas il était associé à une réaction d'IF, dans certains cas il était associé à une réaction d'agglutination avant et après 2 ME.

. Le test est utilisé de façon quantitative. La positivité est retenue pour des dilutions $> 1/50e$.

. Le test est positif chez 4,4 % des sujets positifs en IF (Ig G).

. Le test est exceptionnellement positif chez des sujets négatifs en IF (Ig G).

. Pour un taux en IF (Ig G) entre 20 et 80 UI, un test positif peut correspondre à :

- une toxoplasmose à son début,
- une persistance anormale d'Ig M, chez un toxoplasmique ancien,
- l'existence d'Ig M de signification imprécise, rencontrée chez des sujets Ig G négatifs ou à 10 UI/ml.

. Les titres $\geq 1/450e$ (30 à 240 UI) correspondent à une toxoplasmose évolutive.

Travail du Laboratoire de Parasitologie et de Pathologie
tropical, Hôpital de la Croix-Rousse, LYON (GARIN J.P.,
DESPEIGNES J., MOJON M., PAILLARD B.) (25)

. Le test a été pratiqué sur 17467 sérums ; dans tous les cas il était associé à une réaction d'IF, dans certains cas il était associé à une réaction d'agglutination avant et après 2 ME.

. Le test est utilisé de façon qualitative sur des sérums dilués au 1/20e.

. Le test est positif dans 0,76 % des cas.

. Le test est positif chez 35 sujets négatifs en IF (Ig G).

. La plus grande fréquence des tests positifs correspond à des sérologies en IF (Ig G) = 160 UI. Un taux en IF relativement bas, associé à un test de REMINGTON positif, doit, à juste titre, faire suspecter une toxoplasmose à son début.

. Les auteurs étudient 82 observations pour lesquelles plusieurs sérologies ont été effectuées :

- le test de REMINGTON a été concordant 34 fois, soit qu'il fût négatif, confirmant l'ancienneté de l'infection, soit qu'il fût positif lors d'un début de toxoplasmose,
- il a été positif par excès 39 fois,
- négatif par défaut, 4 fois.
- parmi ces observations, 23 tests de REMINGTON ont été faits sur des sangs du cordon. Ils ont tous été négatifs ; il y avait pourtant 3 cas de toxoplasmose congénitale.

Les auteurs comparent ces résultats à ceux obtenus par la réaction d'agglutination avant et après 2 ME. Ils estiment que celle-ci est plus fiable.

Travaux du Laboratoire de Parasitologie et Pathologie
exotique - Faculté de Médecine - GRENOBLE (AMBROISE-
THOMAS P.) (3)

. Le test a été pratiqué sur 24337 sérums ; dans tous les cas il était associé à une réaction d'IF.

. Le test est utilisé de façon qualitative sur des sérums dilués au 1/40e.

. Le test est positif dans 1,24 % des cas.

. Le test n'est jamais positif chez des sujets négatifs en IF (Ig G).

. 12 fois un test positif était associé à une IF (Ig G) à 8 UI ; il s'agissait de dépistages précoces.

. 25 fois le test positif accompagnait une IF (Ig G) $\gg$ 1280 UI.

. L'auteur rapporte ensuite des observations de persistance d'Ig M (20 à 32 mois, pour des toxoplasmoses acquises - 18 mois, pour une toxoplasmose congénitale).

. Nous reproduisons deux tableaux donnés par l'auteur, concernant les succès et les échecs du diagnostic de toxoplasmose par le test de REMINGTON.

Toxoplasmoses acquises de l'adulte

Succès	: toxoplasmoses récentes et Ig M +	42 cas
Echecs	: toxoplasmoses récentes et Ig M -	18 cas
Incertitudes: manque de sérologie de contrôle - Ig M +, chez 37 adultes sans toxoplasmosose évolutive prouvée.		

Toxoplasmoses congénitales

Succès	: toxoplasmoses congénitales avec Ig M +	18 cas
	. 7 cliniquement patentes	
	. 11 toxoplasmoses sérologiques	
Echecs	: . Ig M +, à la naissance et sérologie < 0 , en 4 à 5 mois	14 cas
	. toxoplasmoses congénitales avec Ig M -, à la naissance	2 cas
Incertitudes: Ig M +, à la naissance ou dans le sang du cordon, mais observations incomplètes		
		89 cas.

Il est notable que les résultats de ces travaux sont assez différents, quant au pourcentage d'erreurs, par défaut ou par excès, induit par le test de REMINGTON surtout, pour les toxoplasmoses congénitales. Pourtant, les erreurs par excès sont reconnues plus fréquentes. Le test de REMINGTON est donc loin d'être idéal et ne dispense pas d'un deuxième prélèvement, trois semaines après le premier, pour établir un diagnostic de certitude.

Malgré des appréciations différentes, les auteurs s'accordent pour reconnaître au test de REMINGTON, l'énorme avantage d'attirer l'attention sur les faibles taux en immunofluorescence (Ig G) et permet ainsi de prendre la décision de faire pratiquer un deuxième prélèvement.

3) REACTION D'AGGLUTINATION DES TOXOPLASMES AVEC ET SANS 2 M-E

Etudiée par FULTON et TURK, elle ne fut largement utilisée qu'après la mise au point d'une nouvelle méthode de préparation (*) de l'antigène par COUZINEAU P. et BAUFINE-DUCROCQ H. . PELOUX Y. a montré la nécessité d'associer à l'agglutination simple, la réaction d'agglutination après traitement du sérum par le 2 M-E.

Elle est pratiquée au Laboratoire depuis Janvier 1972.

Principe

Les toxoplasmes fixés par le formol, en présence d'anticorps, adhèrent entre eux et ne glissent plus sur la surface d'un support incliné ; ils forment un voile homogène sur le fond du récipient.

Technique

La technique utilisée au Laboratoire est celle préconisée par PELOUX Y.

. Agglutination directe.

Elle consiste à mettre en contact, dans des plaques pour micro-agglutination à fond cône, 25 μ l de sérum dilué au 1/2, 1/4..., dans un tampon alcalin, et 25 μ l de la suspension de toxoplasmes (BD Mérieux). Les plaques sont incubées à la température du Laboratoire, à l'abri de la dessiccation, pendant 12 h à 18 h. La lecture macroscopique se fait sur un fond noir, en transillumination oblique.

(*) Par adjonction de cellules du sarcome TG 180, lors de l'injection intrapéritonéale de toxoplasmes à la souris, on obtient 50 fois plus de parasites que par la méthode classique.

Le titre agglutinant correspond à la dernière dilution donnant un voile complet.

. Le test au 2 M-E.

Il consiste à faire la réaction précédente sur un sérum ayant incubé en présence de 2 M-E, pendant 60 mn à 37° (un volume de sérum avec un volume de 2 M-E 0,2 mol).

. Les résultats sont donnés en titre d'anticorps.

. A côté de ces deux titres agglutinants le Laboratoire fait figurer un troisième résultat : l'indice d'agglutination ; celui-ci correspond au nombre de tubes d'écart entre le titre d'agglutination directe et celui de l'agglutination après 2 M-E.

Exemples : . (Agg. directe 1/16 rendu 16

(Agg. après 2 M-E 1/2 rendu 2

l'indice d'agglutination = 3 1/16 - 1/8 - 1/4 - 1/2

. (Agg. directe 1/16 rendu 16

(Agg. après 2 M-E 1/16 rendu 16

indice = 0

L'indice d'agglutination exprime donc, par une seule valeur, le test au 2 M-E.

Caractéristiques

. La réaction d'agglutination directe met en évidence des anticorps (A.C.) appartenant aux Immunoglobulines G (7 S) et aux Immunoglobulines M (19 S).

. Le 2 M-E a la propriété de détruire les Ig M ; il négative ainsi l'agglutination due à ces Immunoglobulines. Le test au 2 M-E permet donc de déceler la présence d'A.C. - Ig M.

Un sérum présentant des A.C. - Ig M aura un abaissement important du taux d'agglutination après traitement par le 2 M-E (indice élevé $\gg 3$). Un sérum présentant surtout des Ig G aura une différence nulle ou faible entre les deux titres agglutinants (indice nul ou faible : ≤ 2).

. Sur le plan pratique, cette réaction demande plus de temps de préparation ; elle est plus coûteuse, mais sa lecture est plus facile que celle des réactions précédentes.

Interprétation

L'utilisation de cette réaction étant assez récente, on comprend qu'il existe encore bien des incertitudes concernant son interprétation.

Nous rappellerons les éléments théoriques semblant acquis, puis nous aborderons ceux qui restent discutés en résumant les données des travaux effectués en France.

a) Les éléments acquis

$\propto$ - La courbe évolutive des Anticorps agglutinants au cours d'une toxoplasmose acquise (cf. figure 2, p. 63).

Elle présente deux pics :

. le premier correspond aux A.C. - Ig M ; il se situe dans le premier mois. Il existe durant cette période un indice d'agglutination élevé.

. le second correspond aux A.C. - Ig G ; il est moins élevé et se situe vers le 3ème - 4ème mois. L'indice d'agglutination est alors faible ou nul.

L'association (titre élevé en agglutination directe
(indice d'agglutination élevé
(taux d'Immunofluorescence bas,
doit faire suspecter un contagé récent.

Naturellement, les variations individuelles de synthèse des Ig M donnent à la courbe, une allure différente.

β - Les agglutinines "naturelles ou "Anticorps naturels"

Il a été constaté que certains sérums négatifs en IF, ou au test de lyse, présentaient une réaction d'agglutination faiblement positive. Il existe donc des substances spécifiques du toxoplasme ayant un pouvoir agglutinant, chez des sujets indemnes de toxoplasmose.

Ces substances sont appelées par certains auteurs : "Agglutinines naturelles", par d'autres : "Anticorps naturels".

DESMONTS G. et coll. ont précisé la nature de ces substances (17) :

- . Ce sont des immunoglobulines M :
 - agglutination négativée par le 2 M-E
 - agglutination se produisant avec la fraction 19 S d'un sérum ultracentrifugé en gradient de saccharose.

. Ces Ig M peuvent être décelées chez toutes les personnes indemnes de toxoplasmose, à partir de l'âge de 6 mois, à condition d'utiliser un antigène très sensible (40 fois plus sensible que l'antigène couramment utilisé).

- . Elles disparaissent après adsorption sur toxoplasmes.

. Comme toutes les Ig M, elles ne sont pas transmises au fœtus.

. Elles n'ont aucun pouvoir protecteur.

La sensibilité de la réaction d'agglutination à ces Ig M "naturelles" ne remet pas en cause sa spécificité, si on lui associe systématiquement le test au 2 M-E, qui permet de distinguer les cas suivants (12) :

. les titres agglutinants sont identiques avant et après 2 M-E

——> Il s'agit d'anticorps Ig G acquis et protecteurs

. les titres agglutinants sont discordants :

——> Il s'agit soit d'Ig M "naturelles", soit d'anticorps Ig M acquis.

En pratique, on observe trois possibilités :

- Agglutination avant 2 M-E, à un titre faible ($\leq 1/32$)

Agglutination après 2 M-E, nulle

——> Il s'agit, très probablement, d'Ig M "naturelles".

Un deuxième prélèvement sera éventuellement fait si

l'IF l'impose.

- Agglutination avant 2 M-E, à un titre élevé ($\geq 1/256$)

Indice d'agglutination élevé (≥ 3)

——> Il s'agit, très probablement, d'une contamination récente.

Il faut, donc, faire un deuxième prélèvement.

- Agglutination avant 2 M-E, à un titre moyen.

L'indice est faible (< 3).

——> La contamination est probablement ancienne. Il

s'agit surtout d'Ig G.

L'indice est élevé ($\gg 3$)

————→ La contamination peut être récente, il faut faire un deuxième prélèvement.

b) Les éléments discutés : résumé des travaux effectués en France.

La plupart des travaux étudient les valeurs comparées de l'agglutination avec ou sans traitement au 2 M-E et d'une réaction servant de référence (test de lyse - IMF).

1- Travail du Service de Parasitologie et Médecine tropicale
du Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière - PARIS
(NIEL G. , GENTILINI M.) (36)

L'étude porte sur 1348 sérums testés par l'IF et l'Agglutination, avec ou sans 2 M-E et par le test de REMINGTON.

Les auteurs donnent les résultats suivants :

.. Rapports entre IF - Ig G et Agglutination

. Il existe une progression continue du pourcentage des titres forts ($\gg 128e$), en fonction des taux croissants d'Ig G. Cependant, le lien entre les titres des deux techniques est très relatif.

. Valeurs extrêmes de l'agglutination, en fonction des titres en IF - Ig G

IF	Agg. avant 2 M-E/après 2 M-E*	Test de REMINGTON*
30 UI	(8/4 (512/4	1350
80 UI	(16/8 (1024/4	150 450
240 UI	(16/8 (1024/512	0 0
2000 UI	(64/64 (4096/128	0 100

* inverse du titre

.. Confrontation des données du test au 2 M-E et de celle du test de REMINGTON

Les auteurs ont noté que :

- une baisse de 2 dilutions n'a aucune signification apparente. Ils ne retiennent donc que les baisses > 2 dilutions.

- la totale annulation de l'agglutination après 2 M-E des sérums de toxoplasmose récente n'est pas constante.

- il ne semble pas exister de lien constant chez l'adulte, entre la présence d'Ig M au test de REMINGTON et l'action du 2 M-E.

.. Chez l'enfant,

- l'agglutination a été mise en défaut dans plusieurs cas de toxoplasmoses congénitales,

- les auteurs ont constaté plusieurs fois, chez des enfants de moins d'un mois, une augmentation de titre agglutinant après traitement au 2 M-E.

.. Les auteurs concluent que la réaction d'agglutination avant et après 2 M-E, associée au test de lyse ou à l'immunofluorescence permet :

- un contrôle des titres limites IF $\pm$ 10 UI/ml
- l'interprétation des Ig M 100e - 150 e (6 à 20 UI/ml)
- l'interprétation des titres d'Ig G 240 - 320 UI/ml.

2 - Travail du Laboratoire de Microbiologie - Faculté de Médecine - MARSEILLE (PELOUX Y.) (38)

L'auteur constate que les Ig 7 S secrétées sous couvert des Ig M sont également détruites par le 2 M-E. Ceci pourrait expliquer les dissociations de l'agglutination (avant et après 2 M-E) observées chez des enfants indemnes de toxoplasmose. Ces dissociations pourraient très bien être dues à des Ig G 7 S sensibles au 2 M-E, transmises par la mère.

3 - Travail du Laboratoire de Parasitologie et Médecine tropicale de l'Hôpital de la Croix-Rousse - LYON
(GARIN J.P., DESPEIGNES J., MOJON M., PAILLARD B.)
(25)

. L'étude porte sur 1867 sérums testés par l'IF et l'Agglutination directe.

Les auteurs constatent que :

- pour chaque résultat négatif ou positif en IF, il existe une dispersion des résultats en agglutination, avec une majorité des résultats sur 3 à 4 titres centraux.

- le taux de concordance est de 68 %,
le taux de discordance est de 32 %.

Les auteurs concluent que :

- la sensibilité de l'agglutination est plus grande que celle de l'IF.
- le titre de 1/16 en agglutination peut être retenu comme titre spécifique.
- l'agglutination ne peut pas être utilisée seule, puisqu'elle ne correspond à aucun sérum standard titré en UI.

1137 sérums ont été étudiés en IF, en Agglutination avant et après 2 M-E et par le test de REMINGTON. D'après cette étude, les auteurs pensent qu'il existe une corrélation entre :

$$\begin{array}{l}
 \text{IF - Ig G} < 400 \text{ UI} \\
 \text{Test de REMINGTON} + \\
 \text{Agglutination} > 1/16 \\
 \text{Indice d'agglutination} \geq 3
 \end{array}$$

C'est parmi ces sérums que sont retrouvés les sujets débutant une toxoplasmose.

Etude d'observations suivies dans le temps : valeur du test au 2 M-E :

- 25 fois sur 47, le test a été concordant :
 - soit que l'indice fût < 3 , en cas de toxoplasmose ancienne,
 - soit que l'indice fût ≥ 3 , en cas de toxoplasmose récente (il a permis de faire le diagnostic 9 fois sur 13).
- 22 fois sur 47, il a été discordant :

- 18 fois, il a été positif par excès,
- 4 fois, il a été négatif par défaut.
- Quand on s'éloigne de la date de contamination, l'indice diminue (23 fois sur 32).
- Le test au 2 M-E a été pratiqué 26 fois sur des sangs du cordon. L'indice a toujours été ≤ 2 ; il y avait pourtant trois cas de toxoplasmose congénitale.

Les auteurs comparent ces résultats à ceux du test de REMINGTON. Ils en concluent que l'indice d'agglutination semble moins souvent défaillant que le test de REMINGTON.

4 - Travail effectué à TOULOUSE (SEGUELA J. P.,
LARROUY G.) (44)

L'étude porte sur 8000 sérums testés par l'IF et l'Agglutination. Les auteurs établissent une concordance approximative entre IF et agglutination directe lorsqu'il n'y a pas d'Ig M dans le sérum :

Par exemple : $1/8 = 8 \text{ UI}$ $1/128 = 16 \text{ UI}$ $1/612 = 800 \text{ UI}$ $1/2048 = 3200 \text{ UI}$

Ils soulignent que si pour les fortes dilutions, la courbe des anticorps est grossièrement superposable à celle obtenue en IF, par contre il est plus difficile d'établir des corrélations dans les faibles dilutions.

5 - Travail effectué à RENNES (DOBY J. M., KOMBILA-
FAVRY M.) (20)

L'étude porte sur 250 sérums testés par l'IF et l'Agglutination directe, les auteurs estiment :

- que des titres agglutinants $\leq 1/16$ ne sont pas significatifs,

- que l'agglutination donne plus de 20 % de réaction faussement positif par rapport à l'IF. (depuis ceci a été expliqué par la présence des agglutinines naturelles);

- qu'un titre élevé en agglutination ne correspond pas toujours à la présence d'Ig M.

6 - Travail du Service de Parasitologie et Médecine tropicale
Professeur LAPIERRE - PARIS (LAPIERRE J., HOLLER C.,
TOURTE-SHEFER C., LEBAS-SAISON E.) (28)

L'étude porte sur 500 sérums testés par l'IF et l'Agglutination avant et après 2 M-E.

. Résultats d'ensemble :

- le taux de concordance est de 90,4 %

- le taux de discordance :

. 30 sérums positifs en agglutination directe sont négatifs en IF : 24 de ces sérums ont une agglutination nulle après traitement au 2 M-E. Ces 24 sérums sont ceux de sujets non immunisés, ce qui porte le taux de concordance à 96,2 %.

. le taux de discordance définitif est de 3,8 %.

. Les cas discordants :

- Résultats positifs ou négatifs selon la méthode utilisée :

. 6 sérums négatifs en IF, sont positifs à 1/4 en agglutination avant et après traitement au 2 M-E.

→ Il peut s'agir d'une fausse négativité de l'IF

ou d'une fausse positivité de l'agglutination.

Dans l'impossibilité de conclure, les auteurs ont rendu une réponse négative ; celle-ci

étant jugée préférable sur le plan pratique.

. 13 sérums (dont 12 de nouveaux-nés) positifs en IF sont négatifs en Agglutination.

→ Il peut s'agir d'une faible quantité d'anticorps maternels transmis ou d'une fausse réaction positive en IF.

- Comparaisons des titres obtenus dans les réactions positives par les deux méthodes.

En général les faibles titres en IF ($1/20$ - $1/200$) correspondent à de faibles titres en Agglutination directe ($1/4$ ou $1/16$). Les titres élevés en IF ($1/1000$) correspondent à des taux $> 1/64e$.

Cependant, 16 sérums ont un titre agglutinant plus élevé que ce que laissait prévoir les taux d'IF et un sérum positif au $1/4000$ avait un titre agglutinant au $1/16e$ avant et après 2 M-E.

- Résultats positifs avec les deux méthodes, mais remis en cause par le 2 M-E.

13 sérums faiblement positifs en IF ($1/20$ - $1/200$) et en Agglutination directe ($1/4$ - $1/16$) ont une agglutination nulle après traitement au 2 M-E.

Les auteurs pensent qu'il s'agit d'Ig M "naturelles" ; ils ont jugé préférable, en dépit d'une IF positive, de rendre une réponse négative.

En conclusion les auteurs trouvent cette réaction intéressante, et insistent sur le fait qu'elle permet un dépistage précoce de la maladie par la détection des Ig M.

7 - Travail du Laboratoire de sérologie néonatale et de recherche sur la toxoplasmose - PARIS (DESMONTS G.) (15)

. L'étude porte sur 10 000 sérums testés par le test de lyse, le test de REMINGTON et l'Agglutination avant et après 2 M-E.

. L'auteur présente les résultats de l'Agglutination par groupes de 100 sérums présentant les mêmes caractéristiques, en test de lyse et test de REMINGTON.

. Il est à noter que le test d'Agglutination est pratiqué avec un antigène 40 à 50 fois plus sensible que l'antigène BD Mérieux.

. Les sérums négatifs en test de lyse et test de REMINGTON :

A l'exception des sérums de nourrissons, tous les sérums négatifs par le test de lyse, ont une Agglutination positive.

Dans 91 cas, cette Agglutination s'annule après 2 M-E.

Dans 9 cas, elle atteint seulement 1/35e, ce qui correspond à une négativité avec l'antigène BD Mérieux.

. Les sérums positifs

- Test de lyse faiblement positif. Test de REMINGTON

$> 1/150e$. Ce sont des sérums de toxoplasmose au début. Le titre modal agglutinant avant 2 M-E est de 1/8500, celui après 2 M-E est de 1/600e-1/300e. La dissociation du titre agglutinant par le 2 M-E a toujours été de 3 à 4 tubes, dans une progression de raison 3.

- Test de lyse fortement positif $\gg 400$ UI. Test de REMINGTON $\gg 1/150$. Sérums de toxoplasmose acquise. Le titre modal était de 1/25000 en Agglutination directe - 1/900e à 1/8500 après 2 M-E. L'écart était de 1 à 3 tubes. L'auteur note que l'absence d'effet net au 2 M-E ne signifie pas toujours l'absence d'Ig M décelables en IF.

- Test de lyse positif - Test de REMINGTON négatif.

Il s'agit de toxoplasmoses anciennes. Les titres d'Agglutination avant et après 2 M-E sont stables et se situent autour de 1/8500e.

. L'auteur précise, ensuite, quelle est, à son avis, la place de cette réaction dans le diagnostic de la toxoplasmose.

- L'Agglutination, à condition d'y associer le test au 2 M-E, peut servir à un examen de prévention (examen prénuptial) bien que ce test soit un peu sévère.

- Elle peut servir comme méthode de contrôle en cas de résultat ambigu en IF ou test de lyse.

- Elle ne peut pas remplacer le test de lyse ou l'IF, pour une étude quantitative des sérums positifs. En effet, un même titre agglutinant peut correspondre à des taux très différents en test de lyse ou IF ; le traitement au 2 M-E sépare franchement les sérums négatifs, mais les sérums faiblement ou fortement positifs gardent des titres agglutinants ne permettant pas de les différencier.

- Pour la détection d'Ig M, l'auteur préfère utiliser le test de REMINGTON ; le test au 2 M-E lui paraissant une méthode excessive car majorant le nombre de suspects.

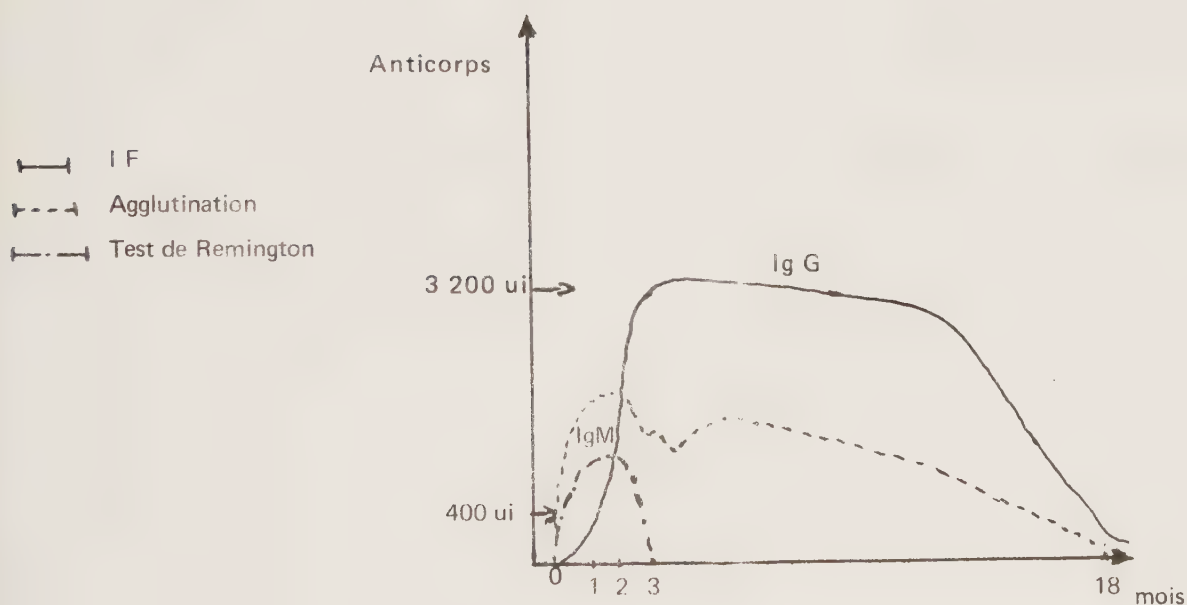
En somme, l'auteur estime que la réaction d'Agglutination est, surtout, intéressante pour étudier les anticorps Ig G au cours de la toxoplasmose acquise.

Ces différents travaux n'ont certes pas encore permis de définir un seuil de spécificité incontesté ; les taux de concordance obtenus entre l'Agglutination et une réaction de référence (test de lyse - IF) sont assez différents d'une étude à l'autre, sans que l'on puisse dire exactement pourquoi.

Pour certains, la réaction d'Agglutination est intéressante, surtout, pour détecter les anticorps Ig M, pour d'autres, au contraire, elle est intéressante pour étudier les anticorps Ig G.

Cependant, tous les auteurs admettent que, si elle ne peut remplacer l'IF ou le test de lyse, elle peut servir comme méthode de contrôle en cas de résultats douteux pour ces dernières ; son association à l'IF ou au test de lyse semble apporter une plus grande sûreté aux résultats sérologiques.

Figure 2 : Courbes théoriques de la cinétique des anticorps Ig G et Ig M toxoplasmiques
d'après MOJON M. (34)



CHAPITRE IV

LES PREMIERS RESULTATS DU DEPISTAGE

L'étude porte sur les résultats obtenus durant les six premiers mois du dépistage (★) du 15 mars 1975 au 1er octobre 1975.

. 822 femmes ont été concernées par ce dépistage. Ces personnes peuvent être réparties de la façon suivante : (cf. Tableau I)

a) Celles ayant eu :

- au moins un examen sérologique pendant la grossesse 35 %
- et un examen sérologique sur le sang du cordon

b) Celles ayant eu au moins un examen sérologique pendant la grossesse, mais pas de sérologie sur le sang du cordon. 24 %

Parmi elles, il y a :

- des femmes n'ayant pas accouché avant le 1.10.1975 (soit 140),
- des femmes ayant accouché avant le 1.10.1975 (soit 57 personnes), mais pour lesquelles la sérologie sur sang du cordon n'a pas été pratiquée pour les raisons suivantes :
 - . l'accouchement n'a pas eu lieu à la Maternité,
 - . le prélèvement n'a pas été fait,
 - . le sérum était altéré.

(★) Une exception : une personne ayant eu un premier examen le 7.6.75, a présenté une séroconversion constatée le 18.11.75. Nous faisons figurer cette observation dans les résultats.

c) Celles n'ayant pas eu d'examen sérologique durant la grossesse, mais ayant eu une sérologie sur le sang du cordon. 43 %

Ce manque de sérologie pendant la grossesse s'explique par les faits suivants :

- le premier mois de la mise en place du dépistage les accouchées n'avaient pas bénéficié du dépistage sérologique, au cours de la grossesse,
- un certain nombre de femmes accouchent à la Maternité sans y avoir consulté,
- certaines femmes ne viennent à la consultation de l'Hôpital que très près de leur terme. La sérologie n'est, alors, pas toujours pratiquée.

. 19 examens sérologiques ont été pratiqués chez 17 femmes ayant fait des fausses-couches spontanées, à l'Infirmierie de la Maternité. Ces 19 sérums ont été testés par l'immunofluorescence indirecte, et le test de REMINGTON.

11 d'entre eux ont également été étudiés par la réaction d'agglutination avant et après 2 Mercapto-éthanol.

. Au total 1194 sérums ont été étudiés par l'IF et le test de REMINGTON.

732 sérums ont également été testés par la réaction d'agglutination avant et après 2 M-E.

Ces sérums provenaient de femmes enceintes, d'enfants (sérologies de contrôle), de sangs du cordon, de femmes ayant fait des fausses-couches.

Tableau I - REPARTITION DES POPULATIONS ETRANGERE ET FRANCAISE
DANS LES TROIS GROUPES CONSIDERES

	Femmes ayant eu des sérologies pendant la G. et sur sang du cordon	Femmes ayant eu des sérologies pendant la G. seulement	Sérologies sur les seuls S.C.	TOTAL	%
ETRANGERES	78	86	67	231	28 %
FRANCAISES	105	111	285	591	72 %
TOTAL	273	197	352	822	100 %
	33 %	24 %	43 %		

Tableau II - RESULTATS de l'IF et du TEST DE REMINGTON : femmes ayant eu au moins une sérologie pendant la grossesse et une sérologie sur sang du cordon.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
	$G \begin{bmatrix} <0 \\ SC \end{bmatrix}$	$G : <0$ Rgt dt $\oplus$ puis $\ominus$ $SC < 0$	$G : IF$ Variable] 0 - 8 ui [Rgt - $SC < 0$ ou 8 ui	$G < 0$ $SC :$ 8 ui 80 ui	$G : 8 ui$ $SC < 0$	$G \begin{bmatrix} <400 ui \\ SC \end{bmatrix}$ Positifs ($< 400 ui$) Même Titre d'écart	$G \begin{bmatrix} <400 ui \\ SC \end{bmatrix}$ Rgt dt $\oplus$ ou $\oplus$ puis $< 400 ui$ Rgt $\ominus$ $SC < 400 ui$ Rgt $\ominus$	$G \begin{bmatrix} = 400 ui \\ SC \end{bmatrix}$ Rgt	$G \begin{bmatrix} 80 ui \\ SC \end{bmatrix}$ Rgt $\ominus$ $SC \begin{bmatrix} 400 ui \\ SC \end{bmatrix}$ Rgt $\ominus$	$G : > 400 ui$ Rgt $\ominus$ puis IF $\nearrow$ Rgt $\oplus$ SC IF $\nearrow$ Rgt $\ominus$ SC IF $\nearrow$ Rgt $\ominus$	TOTAUX
Etrangères 78	40	0	1	3	3	20	2	1	2	1	78
Françaises 195	93	2 + 1	1	15	18	52	1	0	0	1	195
TOTAUX	133	2 + 1	2	18	21	72	3	1	2	1	273

Sérologies négatives

Sérologies "imprécises"

Sérologies positives

Sérologies faisant discuter l'éventualité d'une contamination pendant la grossesse (cf. observ.)

- le signe 0 correspond à une négativité de IMF
là où les résultats du test de Remington ne sont pas indiqués : ils sont négatifs (ceci est valable pour les tableaux suivants)

★ correspondent aux personnes ayant été reconvoquées.

Tableau III - RESULTATS de L'IF et du TEST DE REMINGTON : femmes n'ayant eu des sérologies que pendant la grossesse.

	1	2	3	4			
	< 0	< 0 puis 8UI Rgt ⊖	Séro- conver- sion	Positives < 400 UI	Positives ≤ 400 UI Rgt dt ⊕ puis Rgt ⊖	Positives > 400 UI Rgt ⊖ , Rgt dt ⊕ puis Rgt ⊖	Total
Etrangères 86	42	1	0	41 1*	0	1 *	86
Françaises 111	67	1	1	41 1*	1 *	0	111
Total 197	109	2	1	82	1	1	197
	109	2	1	82	1	1	
	négatives		impré- cises	séro- conversion	positives		

* = Reconvocation

Dans la colonne 4, il y a une personne reconvoquée à chaque ligne.

I - RESULTATS DE L'IMMUNOFLUORESCENCE ET DU TEST DE REMINGTON.

A - TABLEAUX II ET III : RESULTATS DE IF ET DU TEST DE REMINGTON POUR LES FEMMES AYANT ETE SURVEILLEES AU COURS DE LA GROSSESSE

1) Certaines sérologies ne posent aucun problème, ce sont :

. Dans le Tableau II, les sérologies des colonnes :

1. Négatives pendant la grossesse et sur sang du cordon
6. Positives à un faible taux (< 400 UI) pendant la grossesse et sur sang du cordon.

. Dans le Tableau III, les sérologies des colonnes :

1. Négatives
4. Positives à un faible taux (< 400 UI)

2) Certaines sérologies montrent des variations de l'IF, soit au cours de la grossesse, soit entre la grossesse et le sang du cordon. L'IF est tantôt négative, tantôt positive à 8 UI (une fois l'IF atteint 80 UI). Ces cas se retrouvent :

. Pour le tableau II au niveau des colonnes 3 - 4 - 5, plus un cas dans la colonne 2 ; dans la colonne 5, la négativation de l'IF, sur le sang du cordon, peut s'expliquer par le manque de transmission d'anticorps maternels. Mais, dans la mesure où l'on ne peut affirmer qu'il s'agit de ce phénomène et non d'une fausse réaction positive lors du prélèvement antérieur, nous avons classé ces sérologies dans le groupe des "imprécises".

. Pour le tableau III, au niveau de la colonne 2.

Ces 45 sérologies feront l'objet d'un paragraphe.

3) Une séroconversion a été mise en évidence.

Tableau III, Colonne 3 : elle correspond à l'observation n° 7.

4) Enfin, plusieurs sérologies ont nécessité une reconvoction pour un deuxième prélèvement.

Tableau II : Colonne 2 - 7 et 10 - Reconvoction pendant la grossesse.

Colonne 8 et 9 - Reconvoctions après l'accouchement, de la mère et de l'enfant.

Tableau III : 2 personnes, Colonne 4 et 5;

1 personne, Colonne 6, ont été reconvoquées pendant leur grossesse.

. Ces 14 sérologies seront étudiées en détail.

B - TABLEAU IV - RESULTATS DE L'IF ET DU TEST DE REMINGTON POUR LES SEROLOGIES DU SANG DU CORDON

208 fois, la sérologie était négative, soit	59 %
143 fois, la sérologie était positive, < 400 UI, soit	40,6 %

1 sérologie était égale à 400 UI. L'évolution sérologique après l'accouchement a montré qu'il s'agissait d'une toxoplasmose aiguë chez la mère. L'enfant était indemne de toxoplasmose congénitale (observation n° 4).

Tableau IV - RESULTATS DE L'IF ET DU TEST DE REMINGTON

Sérologies faites seulement sur le sang du cordon

	< 0	Positives < 400 UI	Positives ≥ 400 UI	TOTAL
Etrangères	28	38	1 (★)	67
Françaises	180	105	0	285
TOTAL	208	143	1	352

(★) Reconvoction (obs. n° 4)

C - EVOLUTION SEROLOGIQUE DES 15 PERSONNES RECONVOQUEES

Sur les 822 femmes concernées par le dépistage :

- . 12, ont été reconvoquées pour faire une sérologie de contrôle durant leur grossesse, soit 2,5 %. 11 sont venues. Le deuxième prélèvement a eu lieu deux à trois semaines après le premier.
- . 3, ont été reconvoquées pour faire une sérologie de contrôle à leurs enfants et à elles-mêmes. 2 sont venues.

Etude des sérologies des 12 personnes reconvoquées pendant la grossesse.

a) Motif des reconvoications

- α . 2 fois, ce fut : une IF = 160 UI au 3ème mois de grossesse
- β . 1 fois, ce fut : une IF $>$ 400 UI
- γ . 7 fois, ce fut : un test de REMINGTON douteux positif (6)
ou positif (1)
 - 4 fois, il était associé à une IF positive $<$ 400 UI
 - 3 fois, il était associé à une IF négative.
- δ . 2 fois, ce fut : association d'une IF $>$ 400 UI et d'un test de REMINGTON douteux positif.

b) Les sérologies

Nous étudions les sérologies de chacun des groupes précédents. L'IF est exprimée en unités internationales. Nous donnons également les résultats de l'agglutination quand elle a été faite : le premier nombre

correspond à l'inverse du titre d'agglutination directe, le deuxième à l'inverse du titre d'agglutination après 2 M-E.

α . Une IF à 160 UI au troisième mois de grossesse pouvait faire craindre un début de toxoplasmose avec un test de REMINGTON défaillant.

	(1)	(2)
	IF - Rgt - Agg	IF - Rgt - Agg
1er prélèvement	160 $\ominus$ non faite	160 $\ominus$ 16 - 8 Indice 1
2ème prélèvement	160 $\ominus$ 64 - 32 indice 1	8 $\ominus$ 8 - 8 Indice 0

La personne dont les sérologies sont dans la colonne 2, n'est pas venue à la date de la convocation, mais à la visite pré-natale suivante, soit au 6ème mois de la grossesse.

Dans les deux cas, il s'agit d'une toxoplasmose ancienne.

β . Un titre > 400 UI en IF a fait suspecter une primo-infection récente. Ce cas correspond à l'observation n° 5.

	IF - Rgt - Agg - TLT DC
1er prélèvement	800 $\ominus$ non faite
2ème prélèvement	400 $\oplus$ non faite 1/200 < 0

L'IF a diminué, mais le test de REMINGTON est devenu positif ; dans le doute, un traitement à la Spiramycine a été prescrit.

Les résultats du test de lyse et de la réaction de déviation du complément, parvenus après, montrent qu'il s'agit d'une contamination

ancienne. Le test de REMINGTON a été positif par excès.

γ. Le test de REMINGTON douteux ou positif a fait craindre une toxoplasmose à son début.

- Cas où le test de REMINGTON douteux ou positif était associé à une IF négative.

	①	②	③
	IF - Rgt - Agg	IF - Rgt - Agg	IF - Rgt - Agg
1er prélèvement	0 dt ⊕ 8 - 0 Indice 3	0 dt ⊕ 16 - 0 Indice 4	0 dt ⊕ non faite
2e prélèvement	0 ⊖ non faite	0 ⊖ 16 - 0 Indice 4	8 ⊖ 4 - 4 Indice 0

. Dans ces 3 cas, le test de REMINGTON douteux positif était en réalité, négatif.

. Il est à remarquer que l'indice d'agglutination du premier prélèvement était ≥ 3 , dans les deux cas où le test au 2 M-E a été pratiqué.

. Une de ces personnes a une deuxième sérologie à 8 UI en IF. La sérologie du sang du cordon a été négative.

- Cas où le test de REMINGTON douteux ou positif était associé à une IF positive < 400 UI.

	①	②	③	④
	IF - Rgt - Agg.	IF - Rgt - Agg.	IF - Rgt - Agg.	IF - Rgt - Agg.
1er prél.	8 dt ⊕ non faite	8 dt ⊕ non faite	80 ⊕ non faite	80 dt ⊕ 32-16 Indice 1
2e prél.	80 ⊖ 256-128 Indice 1	8 ⊖ 8-4 Indice 1	80 ⊖ 64-64 Indice 0	400 ⊖ 64-16 Indice 2

. Dans 3 cas, les tests de REMINGTON douteux positifs étaient en fait négatifs. Dans un cas, il était positif par excès.

. Il n'y a pas d'augmentation significative du titre d'anticorps en IF dans les 3 premiers cas.

. Les indices d'agglutination sont tous faibles ou nuls.

. Dans la quatrième colonne, on constate une augmentation des anticorps correspondant à 2 dilutions, mais on a appris que cette personne avait eu une sérologie (dans un autre Laboratoire) en début de grossesse qui était à 100 UI en IF. Il s'agit donc d'une toxoplasmose ancienne.

Dans ce groupe de 7 personnes, aucune ne présentait de toxoplasmose aiguë.

§. L'association d'une IF > 400 UI et d'un test de REMINGTON douteux positif.

	①			②		
	IF	- Rgt	- Agg	IF	- RGT	- Agg
1er prélèvement	800	dt (+)	non faite	800	dt (+)	512-16 Indice 5
2ème prélèvement	160	(-)	128-32 Indice 2	1600	dt (+)	64-8 Indice 3

. Dans le premier cas, il y a chute des anticorps Ig G ; le test de REMINGTON devient négatif, une agglutination stable après 2 M-E. La contamination est ancienne et certainement antérieure à la conception (le 1er prélèvement a été fait au 3ème mois de la grossesse).

. Dans le deuxième cas, il y a ascension des Ig G, persistance d'un test de REMINGTON douteux qui, dans ce cas, était réellement positif : les indices d'agglutination sont ≥ 3 . Il s'agit d'une toxoplasmose aiguë. (Observation n° 6).

Parmi les 12 personnes reconvoquées, une présentait une toxoplasmose aiguë, en cours de grossesse. Sur 11 tests de REMINGTON trouvés douteux (9 cas) ou positifs (2 cas), deux correspondaient réellement à une toxoplasmose à son début.

Etude des sérologies des trois personnes reconvoquées après l'accouchement.

α . Dans un premier cas, la convocation a été motivée par une ascension du titre en IF : 80 UI pendant la grossesse - 400 UI sur sang du cordon. Les sérologies de contrôle ont montré, chez la mère et chez l'enfant, une chute des anticorps à l'IF.

Il s'agissait très probablement d'une contamination antérieure à la grossesse (Observation n° 3).

β . Dans un deuxième cas, la convocation a été motivée par la persistance d'une IF égale à 400 UI sur le sang du cordon. Les sérologies de contrôle n'ont pu être faites, la mère n'ayant pas répondu à la convocation (Observation n° 1).

γ . Dans le troisième cas, c'est la constatation d'une IF à 400 UI sur le sang du cordon qui a motivé la convocation de la mère et de son enfant.

La sérologie de contrôle de la mère a montré une ascension du taux d'anticorps. Celle de l'enfant, au contraire, a montré une diminution du taux d'anticorps.

Il s'agissait d'une toxoplasmose aiguë survenue en fin de grossesse, et sans contamination foetale. (Observation n° 4).

.. Il faut signaler qu'une autre personne présentant une sérologie comparable à celle de la personne citée en α , n'a pas été convoquée. (Observation n° 2).

D - TABLEAU V : Résumé des Tableaux II et III, en tenant compte des conclusions du paragraphe précédent.

- 52 % des femmes sérologiquement surveillées pendant leur grossesse, ont une sérologie négative.

Ce pourcentage est élevé, par rapport à de nombreuses autres régions de France. Ceci a pour conséquence un risque plus grand de contamination pendant la grossesse.

- Dans 9,6 % des cas, la réaction d'IF n'a pas permis de dire avec certitude si ces personnes étaient immunisées ou non. Ce sont les sérologies "imprécises".

- Une contamination toxoplasmique au cours de la grossesse a été envisagée, mais non vérifiée, chez deux femmes. (Observations n° 1 et n° 2).

- Deux personnes ont présenté une toxoplasmose aiguë pendant leur grossesse. (Observations n° 6 et n° 7).

Tableau V - RESULTATS DE L'IMMUNOFLUORESCENCE ET DU TEST DE REMINGTON
pour les femmes suivies pendant leur grossesse
(Résumé des Tableaux II et III)

	Négatives	"Imprécises"	Positives	Contamination toxoplasmique pendant la G. : envisagée	Contamination toxoplasmique pendant la G. : certaine	TOTAL
Etrangères	82	8	72	2	0	164
Indigènes	162	37	105	0	2	306
TOTAL	244	45	177	2	2	470
%	52 %	9,6 %	37,6 %	0,4 %	0,4 %	100 %

E - RESULTATS DE L'IMMUNOFLUORESCENCE ET DU TEST DE REMINGTON POUR LES FEMMES AYANT FAIT UNE FAUSSE COUCHE SPONTANEE.

Négatives	Positives < 400 UI	IF 8 UI Rgt dt +	TOTAL
6	9	2	17

Deux personnes ont été reconvoquées pour test de REMINGTON douteux positif.

	IF - Rgt - Agg	IF - Rgt - Agg
1er prélèvement	8 dt ⊕ non faite	8 dt ⊕ non faite
2ème prélèvement	8 ⊖ 64-32 Indice 1	8 ⊖ 16-16 Indice 0
Commentaires	Toxoplasmose ancienne	Toxoplasmose ancienne

Aucune de ces fausses couches spontanées ne pouvait être rapportée à une affection toxoplasmique.

II - LES OBSERVATIONS

Observation n° 1 - Madame AJA 22 ans

. Les antécédents

Cette personne est originaire de Turquie ; elle n'a aucun antécédent pathologique connu.

. La grossesse

II geste II pare

D.R. : 30.08.1974

A.P. : 10.06.1975

Le déroulement de la grossesse est normal.

. L'accouchement

Le 05.06.1975, elle accouche d'un garçon 3150 g / 650 g (*). Le score d'Apgar est à 10. Deux heures après sa naissance, l'enfant présente des signes d'inhalation amniotique ; il est hospitalisé dans le Service de Pédiatrie de l'Hôpital jusqu'au 13.06.1975. Son état est alors satisfaisant. Le bilan a été négatif.

La sérologie montrait :

		IF	-	Rgt	-	Agg.
3.5.1975	9e mois	400 UI		⊖		128-64 Indice 1
5.6.1975	S.C.	400 UI		⊖		non faite

* Le deuxième nombre correspond au poids du placenta.

La mère et l'enfant ont été convoqués pour une sérologie de contrôle, mais ne sont pas venus.

Il peut s'agir, soit d'une contamination au cours du dernier trimestre de la grossesse, soit d'une contamination ancienne antérieure à la grossesse.

Observation n° 2 - Madame K. Leyla 25 ans

. Les antécédents

Cette personne est originaire de Turquie

- a présenté deux fausses couches en 1973 et 1974
- a subi une cure de rétroversion utérine.

. La grossesse

III geste I pare

D.R. : 12.12.1974

A.P. : 22.09.1975

Cette jeune femme a présenté une infection urinaire en fin de grossesse.

. L'accouchement

Il a eu lieu le 30.08.1975, à trois semaines du terme théorique. L'enfant de sexe féminin pesait 3540 g / 700 g, avait un score d'Apgar à 10.

. La sérologie montrait :

		IF - Rgt - Agg.		
31.05.1975	6e mois	80 UI	⊖	non faite
30.08.1975	S.C.	400 UI	⊖	64-64 Indice 0

La sérologie n'a pas été contrôlée chez l'enfant. Il est donc impossible de savoir s'il s'agit :

- d'une contamination antérieure à la grossesse,
- ou, d'une contamination au cours du deuxième trimestre de la grossesse.

Observation n° 3 - Madame ETO Sohra 21 ans

. Les antécédents

Cette personne est originaire d'Afrique du Nord et n'a aucun antécédent pathologique.

. La grossesse

I geste I pare

D.R. : 10.07.1974

A.P. : 20.04.1975

La grossesse s'est déroulée normalement.

. L'accouchement

Elle a accouché le 24.04.1975 d'une fille pesant 3680 g / 700 g ayant un score d'Apgar à 10.

. La sérologie

De la mère

		IF - Rgt - Agg.		
22.03.1975	9e mois	80 UI	⊖	
25.04.1975	S. C.	400 UI	⊖	256-256 Indice 0
22.05.1975		160 UI	⊖	128-64 Indice 1
08.1975		160 UI	⊖	128-128 Indice 0

De l'enfant

		IF - Rgt - Agg.		
25.04.1975	S. C.	400 UI	⊖	256-256 Indice 0
22.05.1975	1 mois	80 UI	⊖	128-64 Indice 1
08.1975	4e mois	8 UI	⊖	16-8 Indice 1

Il y a diminution du taux d'anticorps en IF, chez la mère, et plus encore chez l'enfant. Les titres agglutinants sont stables. On peut donc conclure que l'enfant n'est pas atteint de Toxoplasmose congénitale et que la Toxoplasmose de la mère est antérieure à la grossesse.

Observation n° 4 - Madame KAA 24 ans

. Les antécédents

Cette personne est originaire d'Afrique du Nord. Son groupe sanguin est B - Rhésus négatif. Elle a fait une fausse couche (date inconnue).

. La grossesse

IV geste III pare

D.R. : 04.02.1975 (?)

A.P. : 14.11.1975 (?)

La grossesse fut normale.

. L'accouchement

Il a eu lieu le 03.09.1975 ; l'enfant de sexe masculin pesait 3240 g / 600 g, avait un score d'Apgar à 10, et un groupe sanguin B - Rhésus négatif. Il semble qu'il y ait une erreur quant à la date des dernières règles. Le poids de l'enfant est celui d'un enfant né à terme et non celui d'un prématuré de 6 mois et demi.

. La sérologie

De la mère

		IF	-	Rgt	-	Agg.
03.09.1975	S.C.	400 UI		⊖		16-16 Indice 0
17.10.1975		3200 UI		⊖		128-64 Indice 1

Il existe une ascension importante du titre en IF.

De l'enfant

		IF	-	Rgt	-	Agg.
03.09.1975	S. C.	400 UI		⊖		16-16 Indice 0
17.10.1975	1 mois	8 UI		⊖		4-2 Indice 1

La chute des titres d'anticorps constatée, au cours du premier mois, prouve que les anticorps présents dans le sang du cordon étaient des anticorps transmis.

Il s'agit d'une toxoplasmose aiguë de la mère ; la contamination a eu lieu dans le dernier trimestre de la grossesse. L'enfant n'a pas été contaminé.

Observation n° 5 - Madame KAS 25 ans

. Les antécédents

Cette personne originaire d'Afrique du Nord a accouché prématurément quatre fois : trois fois à 8 mois de grossesse, 1 fois à 6 mois et demi de grossesse : l'enfant est décédé.

. La grossesse

VI geste VI pare

D.R. : 26.09.1974

A.P. : 06.07.1975

Sur le plan clinique, la grossesse s'est déroulée normalement. Un traitement à la ROVAMYCINE^R (3 g/j) a été suivi pendant deux mois.

. L'accouchement

Cette personne a accouché le 29.06.1975 à une semaine du terme, d'un garçon pesant 3620 g / 660 g, ayant un score d'Apgar à 10. L'examen clinique était normal. L'examen du fond d'oeil, l'électro-encéphalogramme, la radiographie du crâne étaient normaux. L'enfant n'a pas été traité. La sérologie n'a pas été contrôlée.

. La sérologie

		IF	-	Rgt	-	Agg.	TLT	DC
15.03.1975	6e mois	800 UI		⊖				
01.04.1975	2e prél. 7e mois	400 UI		⊕			1/200	0
25.05.1975	8e mois	160 UI		⊖		16-2 Indice 3		
14.06.1975	9e mois	80 UI		⊖		16-8 Indice 1		
29.06.1975	S.C.	80 UI		⊖		16-8 Indice 1		

Rovamycine^R Z

La décision du traitement a été prise à cause de la présence d'un test de REMINGTON positif, sur le deuxième prélèvement, malgré un titre en IF qui avait baissé. Les résultats du test de lyse et la réaction de déviation du complément n'étaient pas connus.

Il ne s'agit pas d'une toxoplasmose acquise pendant la grossesse. Cette personne a été traitée à tort.

Observation n° 6 - Madame TRO Odile 22 ans

. Les antécédents

Née en France, cette personne a présenté un accouchement prématuré, à 8 mois de grossesse ; l'enfant pesait 2600 g. Cette personne a l'habitude de manger la viande aussi bien saignante que très cuite ; elle n'a pas de chat chez elle.

. La grossesse

II geste II pare

D.R. : 01.11.1974

A.P. : 11.08.1975

Cette femme a présenté une asthénie importante durant les 6ème et 7ème mois de sa grossesse. Elle a été traitée par la ROVAMYCINE^R (3 g/j) pendant six semaines (à partir du 21.06.1975).

. L'accouchement

Cette personne a accouché le 01.08.1975 à 10 jours du terme, d'une fille pesant 2470 g / 450 g, ayant un score d'Apgar à 10.

L'enfant est hospitalisée dans le service de Pédiatrie de l'Hôpital, pendant quelques jours où est pratiqué un bilan clinique et parachimique.

L'examen clinique, en dehors d'un faible poids, est normal.

L'examen parachimique : fond d'oeil, électro-encéphalogramme, radiographie du crâne, liquide céphalorachidien, sont normaux.

L'enfant est traitée pendant un mois par la ROVAMYCINE^R (100 mg/kg/j).

. La sérologie

De la mère

		IF	-	Rgt	-	Agg.
	10.05.1975	6e mois	800 UI	dt (+)		512-16 Indice 5
	31.05.1975	2e prél. 7e mois	1600 UI	dt (+)		64-8 Indice 3
Rovamycine ^R →	01.08.1975	S.C.	160 UI	(-)		16-8 Indice 1
	03.09.1975		400 UI	(-)		64-8 Indice 3

Dès le premier prélèvement, les trois réactions font craindre une toxoplasmose en évolution.

De l'enfant

		IF	-	Rgt	-	Agg.
	01.08.1975	S.C.	160 UI	(-)		16-8 Indice 1
Rovamycine ^R →	03.09.1975	1 mois	160 UI	(-)		4-4 Indice 0

Le titre d'anticorps en IF n'a pas changé, alors que celui de la mère a augmenté après l'accouchement.

Il s'agit très probablement d'anticorps transmis. Cependant il serait préférable de faire un nouveau contrôle sérologique à l'enfant qui n'est plus sous traitement.

Dans cette observation, la mère a présenté une toxoplasmose aiguë au cours de sa grossesse. La contamination a eu sans doute lieu pendant le deuxième trimestre de la grossesse. L'enfant est cliniquement et sérologiquement sain.

Observation n° 7 - Madame SAU Marie France 22 ans

. Les antécédents

Née en France, son groupe sanguin est A-Rhésus négatif.

Nous ne connaissons pas ses habitudes alimentaires.

. La grossesse

I geste I pare

D.R. : 22.03.1975

A.P. : 02.01.1976

Cette personne a été traitée par la ROVAMYCINE^R (3 g/j) pendant 24 jours (à partir du 13.12.1975).

. L'accouchement

Il est provoqué, le 06.01.1976, par perfusion de SYNTOCINON^R. L'enfant est un garçon pesant 3500 g / 640 g, ayant un score d'Apgar à 10. Son groupe sanguin est A-Rhésus positif ; la recherche d'immunisines et le test de Coombs sont négatifs.

L'enfant est examiné par le pédiatre et subit le bilan complémentaire ; il n'est pas hospitalisé dans le Service de Pédiatrie. Cliniquement : une légère macrocéphalie est notée (périmètre crânien égal à 37 cm pour une taille égale à 51 cm). La radiologie du crâne ne montre pas de calcification ; les sutures sont larges. Le fond d'oeil, l'électroencéphalogramme, le liquide céphalorachidien sont normaux.

L'enfant est traité par la ROVAMYCINE (100 mg/kg/j). Il reçoit aussi de la MYCOSTATINE. A l'âge d'un mois, l'enfant est revu en consultation de Pédiatrie. Le périmètre crânien est égal à 40,5 cm, soit une augmentation de 3,5 cm en un mois. La courbe de poids est satisfaisante. Une nouvelle radiographie du crâne est normale. Un électroencéphalogramme et un examen du fond d'oeil

sont prévus pour le mois de mars 1976.

Le traitement à la ROVAMYCINE^R est poursuivi.

. La sérologie

De la mère

Rovamycine^R →

		IF	-	Rgt	-	Agg
07.06.1975	3e mois	0		⊖		
18.11.1975	8e mois	400 UI		⊖		128-32 Indice 2
06.01.1976	S. C.	1600 UI		⊖		64-64 Indice 0
11.02.1976		400 UI		⊖		32-8 Indice 2

Il s'agit d'une séroconversion.

De l'enfant

Rovamycine^R →

		IF	-	Rgt	-	Agg.
06.01.1975	S. C.	1600 UI		⊖		64-64 Indice 0
11.02.1976	1 mois	400 UI		⊖		

Le taux des anticorps en IF a diminué comme celui de la mère.

Une nouvelle sérologie est prévue à l'âge de trois mois.

Il s'agit d'une toxoplasmose aiguë de la mère ; la contamination a eu lieu durant le deuxième trimestre ou au début du troisième de la grossesse.

Sérologiquement on ne peut pas pour l'instant affirmer la contamination, mais, cliniquement, l'enfant présente une augmentation anormale du périmètre crânien.

Une toxoplasmose congénitale est possible.

III - LA REPARTITION DES DIFFERENTES SEROLOGIES

A - CHEZ LES ETRANGERES ET CHEZ LES FRANCAISES

Les tableaux précédents ont donné en détail cette répartition. Aussi, nous ne présentons que les résultats globaux du Tableau V Bis, que nous exprimons en pourcentage.

Tableau V Bis

	Sérologies négatives	Sérologies "imprécises"	Sérologies positives	Contamination toxoplasmique envisagée	Contamination toxoplasmique certaine	TOTAL
Etrangères	50 %	5 %	44 %	1 %	0 %	100 %
Françaises	53 %	12 %	34,3 %	0 %	0,7 %	100 %

Nous avons cherché à savoir si il existait ou non, une différence significative quant à la répartition des sérologies positives et négatives, entre étrangères et françaises. Pour cela, nous avons fait un test statistique de dépendance (cf. Annexe). Nous avons obtenu le résultat suivant :

$$t^2 = 1,50 \quad \chi^2_{\text{test}} = 6,63 \text{ (degré de liberté 1 et } p = 0,01)$$

$$t^2 < \chi^2_{\text{test}}$$

Ce test nous montre que le fait d'avoir une sérologie négative ou positive est indépendant du fait d'être étrangère ou françaises.

B - SUIVANT LA ZONE D'HABITAT

Cette étude est faite sur 432 femmes ayant eu au moins un examen pendant la grossesse.

Tableau VI

	Sérologies négatives	Sérologies "imprécises"	Sérologies positives	Contamination toxoplasmique envisagée	Contamination toxoplasmique certaine	TOTAL
Citadines	146	30	104	2	1	283
	51,6 %	10,6 %	36,8 %	0,7 %	0,3 %	100 %
Rurales	78	15	55	0	1	149
	52,3 %	10,1 %	36,9 %	0 %	0,7 %	100 %

283 = 65,5 % de citadines

149 = 34,5 % de rurales

On constate que les pourcentages des sérologies négatives et positives sont très voisins dans les deux groupes considérés ; aussi, nous n'avons pas fait, dans ce cas, de test de dépendance, la répartition des sérologies étant visiblement la même dans les deux groupes.

Le fait d'avoir une sérologie négative ou positive est indépendant du fait d'habiter en zone rurale ou urbaine.

IV - ETUDE DES MOYENNES DES TITRES D'ANTICORPS IMMUNO- FLUORESCENTS AU COURS DE LA GROSSESSE ET SUR LE SANG DU CORDON.

La grossesse étant sur le plan immunologique, une période très particulière, nous avons recherché si il existait ou non, une variation dans la production des anticorps antitoxoplasmiques, pendant la grossesse, en dehors de toute toxoplasmose évolutive.

Pour cela, nous avons calculé la moyenne géométrique de l'inverse des titres d'anticorps au "Géometrical Mean Reciprocal Titer" (G.M.R.T.) des sérologies, par trimestre de grossesse et pour le sang du cordon.

La G.M.R.T. est la moyenne la plus couramment employée par les immunologistes.

La formule de WAUGHT permet de la calculer :

$$\text{G.M.R.T.} = \text{antilog} \quad \left\langle \quad \frac{f(\text{Log } X)}{N} \right\rangle$$

où

- X = inverse des différents titres d'anticorps
- f = nombre de sérums ayant ces différents titres
- N = nombre total de sérums.

. Nous avons écarté les sérums des personnes ayant eu une toxoplasmose aiguë, mais aussi ceux des personnes dont la contamination toxoplasmique était envisagée, mais non prouvée.

. Nous avons jusqu'à présent donné les résultats d'IF en unités internationales. Pour le calcul de la G.M.R.T., les résultats doivent être exprimés en titre ; nous donnons ci-dessous les équivalences du Laboratoire.

8 UI	$1/20e$	400 UI	$= 1/1000e$
80 UI	$= 1/200e$	800 UI	$= 1/2000e$
160 UI	$1/400e$	1600 UI	$= 1/4000e, \text{ etc. } \dots$

. Dans un premier temps, nous avons calculé la G.M.R.T., pour chaque trimestre de grossesse, sur l'ensemble des sérums des femmes (N = 1164). Nous avons obtenu les résultats suivants :

G.M.R.T.	Pour le premier trimestre	=	5
	Pour le second trimestre	=	5
	Pour le troisième trimestre	=	4
	Pour le sang du cordon	=	4

. Dans un deuxième temps, nous avons calculé les G.M.R.T. sur l'ensemble des sérums des femmes ayant une sérologie positive (N = 472). On élimine, ainsi, toutes les sérologies négatives présentes dans des proportions différentes, suivant les trimestres, qui pouvaient être cause d'erreurs.

Les résultats sont :

G.M.R.T.	Pour le premier trimestre	=	41
	Pour le second trimestre	=	30
	Pour le troisième trimestre	=	32
	Pour le sang du cordon	=	28

Les différences observées entre les G.M.R.T. obtenues pour les différents trimestres de la grossesse ne sont pas assez importantes, pour que l'on puisse affirmer qu'il existe une variation de production d'anticorps antitoxoplasmiques durant la grossesse, en dehors d'une toxoplasmosc aiguë.

V - ETUDE DES RESULTATS DE L'AGGLUTINATION AVANT ET
APRES 2 M-E. - COMPARAISON AVEC LES RESULTATS
OBTENUS PAR L'IF ET LE TEST DE REMINGTON

Cette étude porte sur 732 sérums (femmes enceintes - femmes ayant fait des fausses couches - enfants sérologiquement surveillés).

A - AGGLUTINATION DIRECTE - TABLEAU VII :

Relation entre Agglutination directe et IF quel que soit l'indice d'Agglutination.

. 44 sérologies sur 732 sont négatives en Agglutination directe, soit 6 %.

. Il y a 42 sérologies négatives en IF et en Agg. directe
 327 sérologies positives en IF et en Agg. directe,
 soit un taux de concordance de 50,41 %. (369/732).

. Il y a 361 sérologies négatives en IF et positives en Agg.
 directe,
 2 sérologies positives en IF et négatives en Agg.
 directe,
 soit un taux de discordance de 49,59 % (363/732).

. On note que sur l'ensemble des sérologies faites, il n'y a pas de titres agglutinants très élevés ; le titre maximum étant de 1/512e. Il n'y a que 12 sérums $\geq$ 1/128e.

. Aucun sérum négatif en IF n'a un titre agglutinant $>$ 1/32e.
 Aucun sérum ayant une IF $\geq$ 400 UI n'a un titre agglutinant $<$ 1/16e.

B - ACTION DU MERCAPTO-ETHANOL

1. Les agglutinations négatives après 2 M-E

- Les sérologies négatives en IF.

Sur 361 sérologies positives en Agg. directe, 287 s'annulent après 2 M-E, soit 79,5 %.

La répartition de leurs titres en agglutination directe est la suivante :

Agg * 2	136	sur	143	soit	95 %
Agg * 4	107	sur	138	soit	77,5 %
Agg * 8	34	sur	66	soit	51,5 %
Agg * 16	9	sur	13	soit	69 %
Agg * 32	1	sur	1		
Total	287				

* inverse du titre

On remarque que l'annulation de l'Agglutination par le 2 M-E survient dans 86,5 % des cas pour des titres agglutinants $< 1/8e$, et seulement dans 55 % des cas pour des titres agglutinants $\geq 1/8e$.

- Les sérologies positives en IF

Sur 327 sérologies positives en Agg. directe, 35 s'annulent après 2 M-E :

34 ont une IF à 8 UI
1 a une IF à 80 UI.

Tableau VII - RELATION ENTRE L'AGGLUTINATION DIRECTE ET L'IF
(quel que soit l'indice d'Agglutination)

IF \ UI	0	8	80	160	400	800	1600	3200	TOTAL
Agg.* directe									
0	42	2							44
2	143	10							153
4	138	60	2	1					201
8	56	114	6						186
16	13	63	20	5	1				102
32	1	15	5	2					23
64		3	3	1	2	1	1		11
128			2	4	2			1	9
256			1		1				2
512						1			1
Total	403	267	39	13	6	2	1	1	732

* inverse du titre

La répartition de leurs titres en Agglutination directe est la suivante :

	IF 8 UI				IF 80 UI	
Agg ° 2	6	sur	10	soit 60 %		
Agg ° 4	13	sur	60	soit 21,7 %	1	sur 2
Agg ° 8	12	sur	114	soit 10,5 %		
Agg ° 16	3	sur	63	soit 4,8 %		

° inverse du titre

On remarque que l'annulation de l'Agg. par le 2 M-E survient dans 27,1 % des cas, pour des titres agglutinants < 8 .

A partir de ces données, on peut établir un nouveau taux de discordants.

74 sérologies négatives en IF sont positives en Agglutination avant et après 2 M-E.

37 sérologies positives en IF sont négatives en Agglutination, soit avant, soit après traitement au 2 M-E.

Il y a 111/732, soit 15,16 % de discordance.

2. Les indices d'Agglutination élevés (≥ 3)

. Deux sérums ont un indice d'Agglutination à 5.

- dans un cas, il s'agit d'un sérum négatif en IF. Cet indice est associé à un test de REMINGTON négatif : il s'agit d'Ig M "naturelles".

- dans un cas, il s'agit d'une toxoplasmose à son début (Observ. n° 6). IF = 800 UI Agg. directe 512.

Cet indice est associé à un test de REMINGTON douteux positif.

. Treize sérums ont un indice d'Agglutination à 4. Aucun ne correspond à une toxoplasmose débutante. 1 sérum a un test de REMINGTON douteux positif (faux positif).

12 de ces sérums ont une Agglutination nulle après 2 M-E :

- associée à une IF négative, pour 9 d'entre eux. Il s'agit d'Ig M "naturelles",

- associée à une IF à 8 UI, pour 3 d'entre eux. Il peut s'agir :

- de réactions faussement positives en IF et d'Ig M "naturelles",

- d'une persistance inhabituelle d'Ig M acquises.

Nous estimons que la première hypothèse est plus vraisemblable ; la persistance d'Ig M acquises étant, en général, décelée par le test de REMINGTON et associée à une IF > 8 UI.

. 55 sérums ont un indice d'Agglutination à 3.

- 1 seul correspond à une toxoplasmose aiguë (Obs. n° 6). Ce sérum présente un test de REMINGTON douteux positif, une IF à 1600 et une Agg. directe à 1/64e.

- Pour 46 sérums, l'Agglutination après 2 M-E est nulle. Parmi ceux-ci :

- . 34 sont négatifs en IF et donc, porteur d'Ig M "naturelles" ;

- . 1 de ces sérums à un test de REMINGTON positif.

- . 12 sont positifs en IF (8 UI) ; il s'agit probablement de faux positifs en IF.

- 8 sérums ont une Agglutination positive après 2 M-E :

. 2 sont négatifs en IF ; il s'agit, peut-être, de faux négatifs,

. 6 sont positifs en IF.

. Sur l'ensemble des sangs du cordon testés par l'Agglutination, deux avaient un indice égal à 3 ; il ne s'agissait pas d'enfants atteints de toxoplasmose congénitale. 1 sérum avait une IF négative, l'autre une IF à 8 UI.

. Relation entre indice élevé et test de REMINGTON positif.
4 sérums ont présenté à la fois, un indice élevé et un test de REMINGTON positif ou douteux positif (Rgt + ou dt +).

Indices	0	1	2	3	4	5
Rgt dt (+) ou (+)				2	1	1

2 sérums avaient une IF < 0 , ne correspondaient pas à une toxoplasmose.
2 sérums avaient une IF > 400 UI et correspondaient à une toxoplasmose aiguë.

Les 7 autres sérums ayant présenté un test de REMINGTON douteux positif n'ont pas été testés par l'Agglutination.

. En résumé, les indices élevés correspondent, pour cette étude, à .

- des Ig M "naturelles" dans 44 sérums sur 69,
- des Ig M "naturelles" probables (faux positifs en IF) dans 15 sérums sur 69,
- une toxoplasmose aiguë dans 2 sérums (correspondant à 2 prélèvements sur une même personne - Obs. n° 6).

C - LES CAS DISCORDANTS (après traitement au 2 M-E)

1 - Sérologies négatives en IF et positives en Agglutination avant et après traitement au 2 M-E

Sur 403 sérologies négatives en IF, 74 sont positives en Agglutination avant et après 2 M-E, soit 18,36 %.

La répartition de leurs titres agglutinants avant 2 M-E est la suivante :

Agg ° 2 7 sur 143

Agg ° 4 31 sur 138

Agg ° 8 32 sur 66

Agg ° 16 4 sur 13

° inverse du titre

(cf. Tableau VII)

S'agit-il de faux négatifs en IF ?

2 - Sérologies positifs en IF et négatives en Agglutination, soit avant, soit après 2 M-E

Sur 329 sérologies positives en IF, 37 sont négatives en Agglutination avant (2 cas) ou après traitement au 2 M-E (35 cas), soit 11,25 %.

La répartition de ces sérologies a été vue précédemment.

S'agit-il de faux positifs en IF ?

En somme la discordance réelle entre IF et Agglutination après 2 M-E est de 15,16 %.

Tableau VII - RELATION ENTRE AGGLUTINATION DIRECTE ET L₉₀
(quand l'indice d'Agglutination est ≥ 3)

IF - UI Agg. Directe	0	8	80	160	400	800	1600	3200	TOTAL
0									0
2									0
4									0
8	34	12							46
16	11	5		1					17
32	1	1							2
64		1			1		1		3
128									0
256									0
512						1			1
Total	46	19	0	1	1	1	1		69

* inverse du titre.

Tableau IX - RELATION ENTRE L'AGGLUTINATION DIRECTE ET L'IF
(quand l'indice d'Agglutination est < 3)

IF-UI Agg. * directe	0	8	80	160	400	800	1600	3200	TOTAL
0	42	2							44
2	143	10							153
4	138	60	2	1					201
8	32	102	6						140
16	2	58	20	4	1				85
32		14	5	2					21
64		2	3	1	1	1			8
128			2	4	2			1	9
256			1		1				2
512									0
Total	357	248	39	12	5	1	0	1	663

* inverse du titre

3. Tableau VIII - Relation entre Agglutination directe et IF pour les sérums d'indice ≥ 3 .

Nous avons fait un test de dépendance pour savoir si, pour sérums d'indice ≥ 3 , les caractères suivants étaient liés :

IF négative ou IF positive d'une part,

Agglutination égale à 1/8e ou Agglutination $\geq 1/16e$, d'autre part.

Le tableau VIII devient :

IF Agg. * directe	Négative	Positive
8	34	12
≥ 16	12	11

* inverse du titre

Nous avons obtenu le résultat suivant :

$$t^2 = 3,46 \quad \chi^2_{\text{test}} = 6,63 \text{ (d. d. l. = 1 ; } p = 0,01)$$

$$t^2 < \chi^2_{\text{test}}$$

Ce qui montre que les caractères étudiés sont indépendants.

d'indice est ≥ 3 , un sérum ayant un titre agglutinant égal à 1/8e

est tout autant de "chances" d'être positif ou négatif en IF, qu'un

un titre agglutinant $\geq 1/16e$.

Nous avons pratiqué ce même test sur les sérums des différents indices (0, 1 et 2) ; dans tous les cas, nous avons trouvé des valeurs de $t^2 > 6,63$, ce qui veut dire que, pour des indices inférieurs à 3, il y a dépendance entre IF négative ou positive d'une part, et Agglutination égale au 1/8e ou égale ou supérieure au 1/16e, d'autre part.

D - RELATION ENTRE AGGLUTINATION DIRECTE ET IMMUNO-FLUORESCENCE - RECHERCHE D'UN SEUIL DE SPECIFICITE POUR LA RELATION D'AGGLUTINATION.

A partir des résultats obtenus par les réactions d'IF et d'Agglutination directe, nous avons essayé de définir un seuil de spécificité pour la réaction d'Agglutination. Pour cela, nous avons pris comme réaction de référence, l'immunofluorescence avec pour seuil de spécificité 8 UI, et nous avons utilisé trois méthodes :

- celle des taux de discordance,
- celle des tests de dépendance,
- celle des moyennes.

Les calculs sont faits à partir des résultats donnés dans le Tableau VII.

1. Les taux de discordance

. Le taux de discordance correspond au pourcentage de sérums discordants, c'est-à-dire qui sont positifs dans l'une des deux réactions, et négatifs dans l'autre.

. Pour deux réactions ayant une corrélation parfaite, le taux

de discordance est nul. La corrélation entre deux réactions est d'autant plus grande que le taux de discordance est faible.

. Nous avons successivement considéré comme négatives les Agglutinations $< 1/2e$; $< 1/4e$; $< 1/8e$; $< 1/16e$; $< 1/32e$, et nous avons calculé le taux de discordance pour chaque cas.

. Taux de discordance

Agg. considérées comme négatives	$< 1/2$	$< 1/4$	$< 1/8$	$< 1/16$	$< 1/32$
Taux de discordance %	49,59	31,42	<u>21,17</u>	28,55	38,93

. Le taux de discordance atteint un minimum quand les titres agglutinants $< 1/8$ sont considérés comme négatifs.

C'est pour ces mêmes titres agglutinants ($< 1/8$) que nous avons noté le plus fort pourcentage d'Agglutinations négatives après 2 M-E.

2. Les tests de dépendance

Nous avons procédé de la même manière, en considérant comme négatives les agglutinations $< 1/2$ puis $< 1/4$, $< 1/8$, $< 1/16$, $< 1/32$. Nous avons calculé la valeur t^2 pour chaque cas. Dans tous les cas, il y avait dépendance entre IF négative et agglutination négative, et entre IF positive et agglutination positive.

$\chi^2_{\text{test}} = 1 : p = 0,01$, soit $t^2 > 6,63$).

La valeur t^2 est grande, plus la dépendance est grande.

Agg. considérées comme négatives	$< 1/2$	$< 1/4$	$< 1/8$	$< 1/16$	$< 1/32$
t^2	43,92	146,4	241,56	149,73	43,92

La valeur t^2 atteint un maximum quand les titres agglutinants $< 1/8$ sont considérés comme négatifs.

3. Les moyennes

. Nous utilisons les moyennes géométriques : G.M.R.T.

. La réaction d'IF servant de référence, nous avons pensé qu'il serait intéressant de calculer la G.M.R.T. d'Agglutination, pour chaque valeur d'IF: pour mieux visualiser la relation entre IF et Agglutination

pour rechercher une "valeur-seuil" en Agglutination, celle-ci étant égale à la G.M.R.T. d'Agglutination pour la "valeur-seuil" en IF (8 UI).

IF en UI	0	8	80	160	400
G.M.R.T. d'Agglutination	3	8	19	34	81

Les G.M.R.T. d'Agglutination, pour les valeurs d'IF > 400 UI n'ont pu être calculées en raison du petit nombre de sérums ayant ces valeurs.

On constate que :

- plus l'IF est élevée, plus la G.M.R.T. d'Agglutination est élevée.

- la G.M.R.T., pour une IF 8 UI, est égale à 8. Nous pouvons

donc dire qu'en moyenne, IF à 8 UI correspond à une Agglutination au 1/8e.

Sur la Figure 3, nous traçons :

— la courbe des G.M.R.T. d'Agglutination pour l'ensemble des sérums testés,

-.-.- la courbe des G.M.R.T. d'Agglutination pour les sérums dont l'agglutination reste positive après 2 M-E

G.M.R.T. d'Agglutination directe

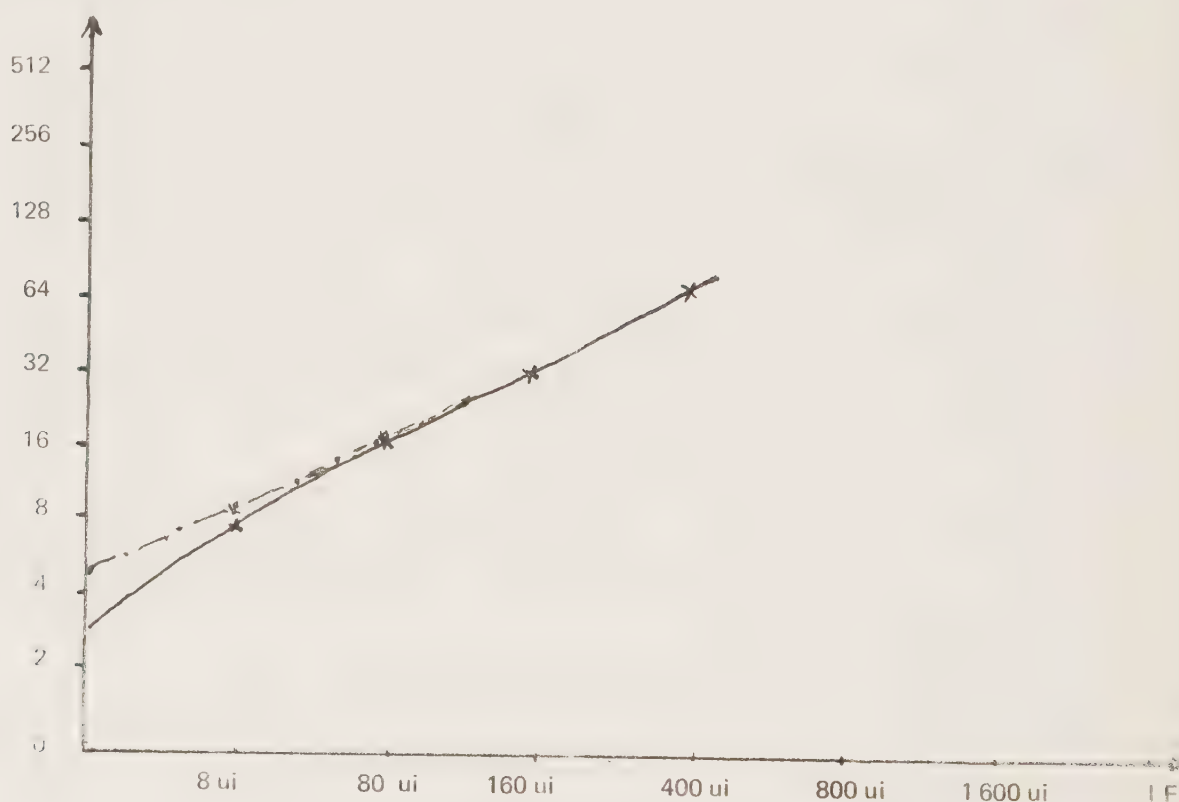


Figure 3

En somme, nous remarquons que ces trois méthodes donnent des résultats comparables : statistiquement, le titre agglutinant $1/8e$ correspond au seuil de spécificité de la réaction d'Agglutination.

Toutefois, ceci ne veut pas dire que tout titre $\geq 1/8e$ correspond à la présence d'anticorps antitoxoplasmiques acquis, puisqu'il existe des Ig M "naturelles" responsables d'Agglutination $\geq 1/8e$.

Nous considérons que les "valeurs-seuils", que ce soit en Agglutination ou en IF, doivent être interprétées avec prudence. Aussi, il nous semble important de connaître ces valeurs et d'associer les deux réactions pour permettre un contrôle des résultats.

D'après ces résultats, nous suggérons l'interprétation suivante pour ces valeurs :

Tableau X

Agglutination directe	Agg. après 2 M-E	IF	Conclusion	Conduite à tenir
$< 1/8e$	négative ou positive	$\left[\begin{array}{c} \ominus \\ 8 \text{ UI} \end{array} \right]$	$\left[\begin{array}{c} \ominus \\ \ominus \end{array} \right]$	Prélèvement à la prochaine visite
$= 1/8e$	négative	$\left[\begin{array}{c} \ominus \\ 8 \text{ UI} \end{array} \right]$	$\left[\begin{array}{c} \ominus \\ \ominus \end{array} \right]$	prélèvement à la prochaine visite
	positive	$\left[\begin{array}{c} \ominus \\ 8 \text{ UI} \end{array} \right]$	$\left[\begin{array}{c} \oplus \\ \oplus \end{array} \right]$	cependant vérifiée à la prochaine visite
$\geq 1/16e$	négative	$\left[\begin{array}{c} \ominus \\ 8 \text{ UI} \end{array} \right]$ ou	$\left[\begin{array}{c} \ominus \\ \ominus \text{ si Agg. peu élevée} \end{array} \right]$ Toxoplasmose au début si Agg. élevée $> 1/32e$	prélèvement à la prochaine visite 2ème prélèvement 3 semaines après le premier
	positive	$\left[\begin{array}{c} \ominus \\ 8 \text{ UI} \end{array} \right]$	$\left[\begin{array}{c} \oplus \\ \oplus \text{ si indice faible} \end{array} \right]$ Toxoplasmose au début si indice élevé	cependant vérifiée à la prochaine visite certificat d'immunisation 2ème prélèvement 3 semaines après le premier

En pratique, il nous semble important de contrôler à la visite antérieure :

- les sérologies positives à 8 UI en IF ayant un titre aggluti-

$< 1/50e$,

- les sérologies positives à 8 UI en IF ayant une Agglutination nulle après 2 M-E ; si l'Agglutination directe est élevée, le contrôle sera fait trois semaines après le premier prélèvement, car il peut s'agir d'une toxoplasmose à son début.

VI - LES SEROLOGIES "IMPRECISES"

. Nous rappelons que nous avons qualifié "d'imprécises", toutes les sérologies qui sont tantôt négatives, tantôt positives en IF, soit au cours de la grossesse, soit au cours de la grossesse et sur le sang du cordon.

. Sur les 45 sérologies "imprécises", 31 avaient, au moins pour un prélèvement, une réaction d'Agglutination associée à l'IF.

. Nous avons étudié chacune de ces sérologies "imprécises" en nous basant sur les données du tableau précédent, et nous avons essayé de préciser l'état sérologique de ces sérums.
Nous avons considéré comme positives les sérologies qui présentaient, pour un des prélèvements, l'association :

$$\text{IF} = 8 \text{ UI}$$

$$\text{Agg. directe} \geq 1/8e$$

$$\text{Agg. après 2 M-E} > 0$$

1. Discordance entre l'IF durant la grossesse et sur sang du cordon.

a) IF pendant la grossesse : négative

IF sur sang du cordon : positive

Sur 18 sérologies :

- 6 peuvent être considérées comme positives
- 9 peuvent être considérées comme négatives
- 2 restent imprécises.

		IF	Agg. - Agg. après 2 M-E
Mme OUC	G	⊖	8-4 Indice 1
	S. C.	8 UI	4-2 Indice 2
Mme PEI	G	⊖	16-2 Indice 3
	S. C.	8 UI	4-4 Indice 0

Dans chaque cas :

- une IF = 8 UI est associée à une agglutination faible non spécifique, pour un prélèvement, et,
- une agglutination spécifique est associée à une IF négative, pour l'autre prélèvement.

. Le dernier cas pourrait faire évoquer une séroconversion

		IF	Agg. - Agg. après 2 M-E
Mme ROZ	G	⊖	16-0 Indice 3
	S. C.	80 UI	8-8 Indice 0

En l'absence de sérologie de contrôle après l'accouchement, nous ne pouvons conclure.

b) IF pendant la grossesse : positive

IF sur sang du cordon : négative

Sur 10 sérologies :

- 4 peuvent être considérées comme positives (les anticorps maternels n'ont pas été transmis au fœtus),
- 4 peuvent être considérées comme négatives,
- 2 restent "imprécises".

	IF	Agg. - Agg. après 2 M-E
G	8 UI	4-0 Indice 1
Mme LAP - - -		
S. C.	⊖	8-4 Indice 1

L'IF positive est associée à une agglutination non spécifique.

L'Agglutination spécifique est associée à une IF négative.

	IF	Agg. - Agg. après 2 M-E
G	8 UI	non faite
Mme SOU - - -		
S. C.	⊖	2-2 Indice 0

Si les deux prélèvements avaient été faits pendant la grossesse, cette sérologie aurait été considérée comme négative. Mais le sang du cordon peut ne pas contenir d'anticorps transmis ; aussi, en l'absence de réaction d'Agglutination pendant la grossesse, on ne peut conclure.

2. Discordance de l'IF en cours de grossesse.

Sur 3 sérologies :

- 1 peut être considérée comme positive,
- 2 peuvent être considérées comme négatives.

3. Cinq cas vérifiés - Tableau XI

Depuis la fin du mois de mai 1975, tous les sérums testés au Laboratoire sont conservés à -40°C ; ceci a permis de refaire les réactions sérologiques dans 5 cas.

Ces 5 personnes, d'après l'interprétation précédente, ont :

- pour 3 d'entre elles, une sérologie négative (Mme VIO - GAL - LAR),
- pour 2 d'entre elles, une sérologie restée "imprécise" (Mmes PEI et LAP).

Le Tableau XI montre qu'il existe des différences entre les premiers résultats et la vérification :

- pour l'IF : 4 réponses différentes sur 10 sérums,
- pour l'agglutination directe : 6 réponses différentes sur 10 sérums, mais une seule de deux dilutions (Mme LAR).
- pour l'agglutination après 2 M-E : 5 réponses différentes sur 10 sérums, mais 1 seule était de deux dilutions (Mme LAR) ; 1 était positive au 1/2, au lieu d'être négative.
- pour l'indice d'agglutination : 1 seule fois, la différence d'indice était importante. (Mme LAR, sérum de la grossesse indice 0 et indice 3).

Cette étude confirme notre interprétation : dans 2 cas sur 5 (Mme VIOL : sérologie négative - Mme LAP : sérologie restée "imprécise"), précise le résultat dans un cas (Mme PEI), remet en cause notre interprétation dans 2 cas sur 5 (Mme GAL et LAR).

Cette expérience montre bien la difficulté de lecture et d'inter-

TABLEAU XI

	Sérums prélevés et testés entre le 15 mars et le 15 septembre 1975		Mêmes sérums testés à nouveau le 10 février 1976		Conclusion
	IF	Agg. * -Agg. * 2 M-E Interprétation	IF	Agg. * -Agg. * 2 M-E Interprétation	
Mme VIO	G	8 UI 2 - 0 (-)	(-)	2 - 0 (-)	sérologie négative
	SC	(-) 2 - 0 (-)	(-)	0 - 0 (-)	
Mme GAL	G	8 UI 8 - 0 (-)	8 UI	8 - 2 (+)	?
	SC	(-) 4 - 4 (-)	(-)	4 - 2 (-)	
Mme LAR	G	(-) 4 - 4 (-)	8 UI	16 - 0 (-)	?
	SC	8 UI 4 - 4 (-)	8 UI	8 - 4 (+)	
Mme PEI	G	(-) 16 - 2 (+)	8 UI	32 - 4 (+)	sérologie positive
	SC	8 UI 4 - 4 (-)	8 UI	8 - 4 (+)	
Mme LAP	G	8 UI 4 - 0 (-)	8 UI	8 - 0 (-)	?
	SC	(-) 8 - 4 (+)	8 UI	8 - 8 (+)	

* inverse du titre

prétation des sérologies proches du seuil de spécificité d'une réaction.

En pratique, nous adoptons une attitude prudente :

- pendant la grossesse, toute sérologie "imprécise" est contrôlée à la visite suivante,
- en cas de sérologie "imprécise", sur l'ensemble, grossesse - sang du cordon, on indique sur le dossier qu'une sérologie doit être refaite, en cas de nouvelle grossesse.

Les résultats de six premiers mois de dépistage montrent que :

- 3 femmes sur 822 concernées par le dépistage, ont présenté une toxoplasmose aiguë pendant leur grossesse :

- . 1 dépistée au 6e mois et traitée (Obs. n° 6)
- . 1 dépistée au 8e mois et traitée (Obs. n° 7)
- . 1 découverte a posteriori par la sérologie du sang du cordon (Obs. n° 4).

Deux des trois enfants sont cliniquement et sérologiquement sains (Obs. n° 4 et 6), donc non contaminés ; pour le troisième, la contamination semble probable (Obs. n° 7).

- 2 femmes ont peut-être été contaminées pendant leur grossesse ; le manque de sérologie après l'accouchement ne permet pas de faire un diagnostic (Obs. n° 1 et 2).

CHAPITRE V

CRITIQUES ET SUGGESTIONS

Six mois de dépistage constituent une expérience assez longue pour déceler certains points critiquables de cet essai. Ces critiques et les suggestions qui en découlent, ont pour but d'améliorer les conditions de déroulement et l'efficacité du dépistage.

I - CRITIQUES ET SUGGESTIONS CONCERNANT LE PROTOCOLE ACTUEL

. Chaque fois qu'il y a eu traitement, il n'a été débuté qu'après le résultat du deuxième prélèvement (4 à 6 semaines de délai entre le premier prélèvement et le traitement) ; ce qui diminue la durée du traitement, en cas de Toxoplasmose aiguë, et peut être préjudiciable pour l'enfant.

Chaque fois qu'un prélèvement de contrôle doit être fait, trois semaines après le premier, il faut prescrire, dès ce deuxième prélèvement, un traitement à la ROVAMYCINE^R : 3 g/j pendant une dizaine de jours, en attendant les résultats de cette sérologie de contrôle. Le traitement sera arrêté s'il ne s'agit pas de toxoplasmose.

. Les conseils à donner aux femmes non immunisées.

En pratique, ces conseils sont rarement donnés oralement. Aussi il serait bon de donner à ces femmes un imprimé de ces recommandations :

- ne pas consommer de viande crue ou saignante pendant la durée de la grossesse,

laver soigneusement les crudités,

- écarter les chats de son entourage habituel jusqu'à l'accouchement.

. Les sérums altérés.

Relativement souvent, les réactions sérologiques n'ont pu être pratiquées parce que les sérums étaient altérés. Il s'agissait presque toujours de sang du cordon. Il faut donc veiller à ne pas oublier de placer les tubes au réfrigérateur, une dizaine d'heures après le prélèvement.

. Faut-il faire une sérologie toxoplasmique aux femmes venant consulter en fin de neuvième mois de grossesse ?

A notre avis, oui, car elle permet de préciser, au moins pour une grossesse ultérieure, l'état d'immunité. En effet la sérologie du sang du cordon ne reflète qu'imparfaitement l'immunité de la mère.

. Les prélèvements de sang du cordon sont actuellement faits dans tous les cas. D'ici quelques mois, certaines femmes ayant bénéficié du dépistage, accoucheront à nouveau à la Maternité. Si le dépistage, à l'occasion de la grossesse précédente, a montré une toxoplasmose ancienne aiguë, il sera naturellement inutile de refaire un prélèvement de sang du cordon.

. Une sérologie devrait être faite à toutes les femmes qui font une fausse couche à l'Infirmierie de la Maternité ; en pratique, cet examen n'a été fait, au cours de ces six mois, que dans très peu de cas.

II - PROBLEMES DE COMPREHENSION ET DE COORDINATION

Ces problèmes paraîtront peut-être élémentaires, mais, en pratique, leurs conséquences peuvent être graves ; c'est pour cela que nous les présentons.

. Les commentaires donnés par le Laboratoire furent quelquefois mal compris à la Maternité. Ceci était sans doute dû à notre manque d'expérience. Cependant, le Laboratoire devrait tenir compte de ce fait, et être toujours très explicite.

. A certaines périodes, les transports des sérums ont manqué de régularité. Les périodes correspondaient aux congés de la personne qui habituellement s'occupe de faire parvenir les sérums au Laboratoire. Un retard dans l'envoi des sérums peut entraîner, en cas de séroconversion, par exemple, un retard dans le début du traitement. Pour pallier cet inconvénient, il faudrait que plusieurs personnes soient au courant des modalités d'envoi des sérums.

. Il nous semble important que, pour les enfants nés de mères toxoplasmiques, les résultats des sérologies du sang du cordon et de celles effectuées à l'âge de 1, 3, 6 mois..., soient envoyées à la Maternité, mais aussi, au Service de Pédiatrie (Dr PRADON) de l'Hôpital de Villefranche-sur-Saône.

III - MESURES SUPPLEMENTAIRES

Il serait intéressant d'appliquer certaines mesures qui ne figurent pas actuellement dans le protocole suivi à la Maternité.

Ce sont :

1) L'examen anatomopathologique du placenta et l'inoculation à la souris, pour toutes les femmes ayant présenté une toxoplasmose aiguë pendant leur grossesse. L'inoculation à la souris peut être faite au Laboratoire de parasitologie de la Croix-Rousse, à partir d'un fragment de placenta prélevé sur tube sec et stérile.

2) La délivrance d'un certificat d'immunisation que la patiente devra conserver et présenter, lors d'une nouvelle grossesse, au médecin consulté.

Ce certificat du type suivant :

CERTIFICAT D'IMMUNISATION CONTRE LA TOXOPLASMOSE						
Je soussigné, certifie que Madame, Mademoiselle née le est immunisée contre la toxoplasmose. Il est inutile de refaire une sérologie toxoplasmique même en cas de grossesse.						
Référence examen	Date prélèv.	RESULTATS				
		IF *	IgM	Aggl. *	Aggl. 2 M-E	Autres
		UI				
		* Inverse du titre				

Signature :

- donné au cours de la grossesse si l'immunisation est certaine, c'est-à-dire une sérologie ≥ 80 UI ou deux sérologies successives égales à 8 UI,

- donné lors de la sortie de la Maternité, à l'occasion de la consultation post-natale, ou expédié par la poste, aux mères :

- . ayant une sérologie positive pendant leur grossesse et sur le sang du cordon,
- . ou dont la sérologie sur sang du cordon est ≥ 80 UI.

Chaque fois qu'il y a un doute concernant l'interprétation de la sérologie, le certificat ne doit pas être délivré.

3) Il nous semble nécessaire de vérifier, à la visite suivante, les sérologies associant : une IF = 8 UI, à une Agglutination $< 1/8e$ et les sérologies associant une IF = 8 UI à une Agglutination $\geq 1/8e$, mais qui s'annule après 2 M-E.

CONCLUSION

Par ce travail, nous avons essayé de rendre compte de la mise en place et des premiers résultats d'un essai de dépistage sérologique de la Toxoplasmose chez la femme enceinte, effectué à Villefranc-sur-Saône.

Après avoir rappelé l'essentiel des connaissances actuelles sur le Toxoplasme et la Toxoplasmose, nous situons le cadre dans lequel se fait le dépistage. Nous présentons ensuite le protocole suivi et les méthodes sérologiques utilisées. Les résultats des six premiers mois de dépistage donnés dans le chapitre IV montrent que :

- une forte proportion de femmes (52 %) n'est pas immunisée,
- 35,6 % seulement ont une sérologie positive,
- 9,6 % des sérologies sont "imprécises", c'est-à-dire présentant des discordances d'un prélèvement à l'autre,
- 3 femmes sur 822 ont présenté une toxoplasmose pendant leur grossesse : 2 ont été dépistées et traitées pendant la grossesse, 1 a été découverte a posteriori par la sérologie du sang du cordon. Deux des enfants sont cliniquement et sérologiquement sains ; un des enfants présente une atteinte clinique (macrocéphalie modérée),
- 2 femmes ont, peut-être, été contaminées pendant leur grossesse. Les sérologies de contrôle n'ayant pas été faites, il est impossible de conclure,
- l'état d'immunité des femmes est indépendant de leur origine ethnique et de leur zone d'habitat,

- il ne semble pas exister de variations dans la production d'anticorps antitoxoplasmiques, au cours de la grossesse, en dehors d'une toxoplasmose évolutive,

- l'étude comparée des réactions d'immunofluorescence et d'agglutination directe, pratiquées sur 732 sérums, nous a permis de proposer, comme seuil de spécificité pour la réaction d'agglutination, un titre agglutinant égal à 1/8e, stable après 2 M-E.

Quelques critiques et suggestions sont exposées dans le dernier chapitre.

L'expérience caladoise est encore trop récente pour juger de l'efficacité d'un tel dépistage, pour prévenir la Toxoplasmose congénitale. Mais bien d'autres essais ont déjà montré que ces dépistages permettent de diminuer la fréquence et la gravité de cette maladie. Il est regrettable qu'ils ne soient pas encore parvenus à rendre systématique la sérologie toxoplasmique, à l'occasion de l'examen prénuptial pour toutes les femmes, à l'occasion des visites pré-natales pour les femmes non immunisées ou dont la sérologie n'est pas encore connue. Nous espérons cependant que ces mesures seront appliquées dans un avenir proche.

Le Président de la Thèse :
(nom et signature)

Am

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
LYON, le 12 MAR 1976

Directeur de l'U.E.M.
GRANGE-BLANCHE

Le Président de l'Université Claude Bernard
Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales,

SALLE

D. BERTIN

ANNEXE

TEST DE DEPENDANCE

Ce test permet d'étudier le lien ou dépendance qui existe entre plusieurs caractères d'une ou plusieurs populations.

Exemple

Etude de la dépendance entre l'origine ethnique et la sérologie toxoplasmique d'une population de femmes.

- l'origine ethnique et la sérologie toxoplasmique sont deux ensembles de caractères de la population de femmes testées.

- Soit K le nombre de femmes testées.

- Soit i l'ensemble des caractères : origine ethnique

- le caractère $i = 1$ correspond à une origine étrangère

- le caractère $i = 2$ correspond à une origine française.

- Soit j l'ensemble des caractères : sérologie toxoplasmique

- le caractère $j = 1$ correspond à une sérologie négative

- le caractère $j = 2$ correspond à une sérologie positive.

Faisons figurer ces caractères sur un tableau

j = sérologie toxo. i = origine ethnique	j = 1	j = 2
	Sérologie négative	Sérologie positive
i = 1 Origine étrangère	i = 1 j = 1 Etrangères ayant une sérologie négative	i = 1 j = 2 Etrangères ayant une sérologie positive
i = 2 Origine française	i = 2 j = 1 Françaises ayant une sérologie négative	i = 2 j = 2 Françaises ayant une sérologie positive

Le test de dépendance se fait par l'intermédiaire du calcul de la valeur suivante : t^2

$$t^2 = K \frac{(p_{ij} - p_i p_j)^2}{p_i p_j}$$

où K = nombre total des éléments étudiés (dans notre exemple, le nombre de femmes testées)

p_{ij} = probabilité d'avoir l'un ou l'autre des caractères étudiés i ou j

p_i = probabilité d'avoir le caractère étudié i

p_j = probabilité d'avoir le caractère étudié j

Dans notre exemple, le facteur $\frac{(p_{ij} - p_i p_j)^2}{p_i p_j}$ est à calculer 4 fois,

soit pour :

$i = 1$
 $j = 1$

$i = 1$
 $j = 2$

$i = 2$
 $j = 1$

$i = 2$
 $j = 2$

. La valeur t^2 suit la loi dite du χ^2 . Il existe une valeur de χ^2 que nous appelons χ^2_{test} tel que :

- Si $t^2 < \chi^2_{\text{test}}$ les caractères étudiés sont indépendants, c'est-à-dire qu'il n'existe aucun lien entre eux.

- Si $t^2 > \chi^2_{\text{test}}$ les caractères étudiés sont dépendants, c'est-à-dire qu'il existe un lien entre eux.

. La valeur χ^2_{test} est donnée par une table (29).

Cette valeur dépend :

- du nombre de degré de liberté (d.d.l.)

$$\text{d.d.l.} = (n_i - 1) (n_j - 1)$$

où n_i = nombre de caractères i

n_j = nombre de caractères j

- de la probabilité d'erreur (p)

si $t^2 < \chi^2_{\text{test}}$, on dit, avec une probabilité de se tromper p , que les caractères sont indépendants.

si $t^2 > \chi^2_{\text{test}}$, on rejette l'hypothèse d'indépendance.

. Pour tous les tests de dépendance faits dans ce travail, le degré de liberté est égal à 1, et la probabilité p choisie est égale à 0,01.

La valeur du χ^2 est alors de 6,63.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - AMBROISE-THOMAS P.
Etude séro-immunologique de dix parasitoses par les techniques d'immunofluorescence.
Thèse Sciences, Lyon, 1969.
- 2 - AMBROISE -THOMAS P.
La Toxoplasmose.
C.M.L. , 1972, 48 : 1377 - 1384.
- 3 - AMBROISE-THOMAS P.
L'immunofluorescence aux anti - Ig M marquées dans le diagnostic précoce de la toxoplasmose acquise ou congénitale. Bilan de 24 000 examens.
Sérologie de l'infection toxoplasmique en particulier à son début : méthodes et interprétation des résultats, Lyon, 11-12 janv. 1975, Fondation Mérieux : 131-140.
- 4 - AMIEL-TISON C.
Toxoplasmose en pédiatrie : diagnostic et traitement.
XIIIe Congrès de l'Association Internationale des Femmes Médecins, Paris, 3-7 sept. 1972.
- 5 - BAYLON N.
La Toxoplasmose, problème médico-social.
Gaz. Med. France, 1972, 79 : 5185-5188.
- 6 - BAUFINE-DUCROCQ H.
Les anticorps naturels dans le sérodiagnostic de la toxoplasmose par agglutination directe.
Sérologie de l'infection toxoplasmique en particulier à son début : méthodes et interprétation des résultats, Lyon, 11-12 janv. 1975, Fondation Mérieux : 65-66.
- 7 - BAUFINE-DUCROCQ H., COUZINEAU P., PELOUX Y., DESMONTS G.
Agglutination des toxoplasmes - Intérêt de l'emploi systématique du 2 Mercapto-Ethanol.
Feuillets de Biologie, 1974, 15 : 35-37.
- 8 - BIGUET J., DEBLOCK S.
Morphologie et biologie des toxoplasmes
Rev. Med. , 1971, 12 : 413-416.

- 9 - CATTELAINE C., FARRIAUX J.P., GOORM. et Coll.
Les immunoglobulines Ig A et Ig M dans le sang du cordon - Essai d'interprétation à propos de 500 cas.
Ann. Pédiatr., 1971, 18 : 216-223.
- 10 - CHARVET F., GARIN J.P., AMBROISE-THOMAS P.
Dépistage sérologique de la toxoplasmose chez la femme enceinte par immunofluorescence avec un antigène figuré lyophilisé - Premiers résultats.
Colloque sur la toxoplasmose de la femme enceinte et la prévention de la toxoplasmose congénitale, Lyon, sept. 1969, Edit. spéc. : 91-95
- 11 - COHEN-SOLAL J.
Comment dépister la toxoplasmose chez la femme enceinte et le nouveau-né.
Ann. Pédiatr., 1966, 29 : 380-382.
- 12 - COUZINEAU P.
La réaction d'agglutination dans le diagnostic sérologique de la toxoplasmose.
Sérologie de l'infection toxoplasmique en particulier à son début : méthodes et interprétation des résultats, Lyon, 11-12 janv. 1975, Fondation Mérieux : 61 - 63.
- 13 - COUZINEAU P., BAUFINE-DUBROCQ H., PELOUX Y., DESMONTS G.
Sérodiagnostic de la toxoplasmose par agglutination directe.
Nouv. Presse Méd., 1973, 2 : 1694-1606.
- 14 - DESMONTS G.
Nosologie de la toxoplasmose.
Cah. Coll. Méd. Hôp. Paris, 1969, 10 : 475-490.
- 15 - DESMONTS G.
Le sérodiagnostic de la toxoplasmose acquise.
Sérologie de l'infection toxoplasmique, en particulier à son début : méthodes et interprétation des résultats, Lyon, 11-12 janv. 1975, Fondation Mérieux : 147-158.
- DESMONTS G., COUVREUR J., COHEN J. et Coll.
Vers un diagnostic précoce de la toxoplasmose aiguë - Etude du test de Remington.
Nouv. Presse méd., 1972, 1 : 139-142.
- 16 - DESMONTS G., BAUFINE-DUBROCQ H., COUZINEAU P., PELOUX Y.
Anticorps toxoplasmiques naturels.
Nouv. presse méd., 1974, 3 : 1547-1549.
- 17 - DESMONTS G., NIEL C., GENTILINI M., COUVREUR J.
Sérologie de la toxoplasmose.
Nouv. Presse Méd., 1974, 3 : 1547-1549.

- 19 - DESMONTS G., COUVREUR J.
Etude prospective de la toxoplasmose maternelle.
Colloque sur la toxoplasmose de la femme enceinte et la prévention
de la toxoplasmose congénitale, Lyon, sept. 1969, Edit. spéc. : 27-35.
- 20 - DOBY J.M., KOMBILA-FAVRY M.
Valeurs comparées de l'agglutination directe et l'immunofluores-
cence indirecte pour le titrage des anticorps toxoplasmiques
Med. et Mal. infect., 1974, 4 : 397-401.
- 21 - DUBREUIL G.
La toxoplasmose congénitale de la brebis - Essai de chimio-préven-
tion de la toxoplasmose congénitale expérimentale chez la brebis par
la Spiramycine.
Thèse Vet., Lyon, 1972.
- 22 - FRENKEL J.K.
Pursuing toxoplasma.
Emerg. Dis., 1970, 122 : 555-559.
- 23 - FRENKEL J.K., DUBEY J.P., MILLER L.T., NANCY.
Toxoplasma Gondii in cats : fecal stages identified as a coccidian
oocyst.
Sciences, 1970, 167 : 893-896.
- 24 - GARIN J.P., PELLERAT J., MAILLARD, WOEHRLÉ-HEZÉZ
Bases théoriques de la prévention de la toxoplasmose congénitale
chez la femme enceinte par la Spiramycine, Lyon Med., 1969,
221 : 21-25.
- 25 - GARIN J.P., DESPEIGNES J., MOJON M., PAILLARD B.
Immunofluorescence et agglutination dans le diagnostic sérologique
de la toxoplasmose, valeur comparative de la recherche des Ig M
et du test au 2 Mercapto-Ethanol.
Sérologie de l'infection toxoplasmique en particulier à son début :
méthodes et interprétation des résultats, Lyon, 11-12 janv. 1975,
Fondation Médicale, 1975, 111.
- 26 - HUTCHISON W.M., DUNACHIE J.F., WORK K., SHIM J. CHR.
The life cycle of coccidian parasite Toxoplasma Gondii in the domes-
tic cat.
Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and hygiene,
1971, 65 : 380-384.
- 27 - LACARDERE B., GENTILINI M.
Le cycle de la toxoplasmose
Nouv. presse med., 1973, 2 : 1000.

- 28 - LAPIERRE J., HOLLER C., TOURTE-SCHAEFER C., LEBAS-
SAISON
Etude comparée des réactions d'immunofluorescence et d'agglutina-
tion directe avec test au 2 Mercapto-Ethanol dans le diagnostic de la
toxoplasmose.
Sérologie de l'infection toxoplasmique en particulier à son début :
méthodes et interprétation des résultats, Lyon, 11-12 janv. 1975,
Fondation Mérieux : 141-145.
- 29 - LEBART L., FENEILON J.P.
Statistiques et informatique Appliquées
Edit. Dunod
- 30 - MARTIN C., BENTEGERT J., BILDSTEIN F. et Coll.
Evolution de la toxoplasmose congénitale - Etude critique de 12 cas
traités.
Ann. Pédiat. (Paris), 1969, 16 : 117-128.
- 31 - METRAT-DUMONT O.
Essai de dépistage de la toxoplasmose chez la femme enceinte et de
la prévention de la toxoplasmose congénitale - Enquête portant sur
10 250 femmes de la région lyonnaise.
Thèse Méd., Lyon, 1973.
- 32 - MICCOULOU D.
Les immunoglobulines dans les maladies parasitaires.
Thèse Méd., Lyon, 1973.
- 33 - MILLER L.H., REIFSNYDER D.N., MARTINEZ S.A.
Late onset of disease in congenital toxoplasmosis.
Clin. Pediatr. (Philad.), 1971, 10 : 78-80.
- 34 - MOJON M.
Interprétation de la sérologie toxoplasmique chez la femme enceinte.
Lyon méd., 1975, 234, 15 : 275-278.
- 35 - NIEL G., DESMONTS G., GENTILINI M.
Immunofluorescence quantitative et diagnostic sérologique de la
toxoplasmose : introduction des unités internationales.
Path. Biol., 1973, 21 : 157-160.
- 36 - NIEL G., GENTILINI M.
Immunofluorescence quantitative, test de Remington et agglutination
directe : confrontation et apport de leur pratique simultanée dans le
diagnostic sérologique de la toxoplasmose.
Sérologie de l'infection toxoplasmique en particulier à son début :
méthodes et interprétation des résultats, Lyon, 11-12 janv. 1975,
Fondation Mérieux : 29-38.

- 37 - PELOUX Y., COUZINEAU P., BAUFINE-DUCROCQ H., TAYOT J. L., JACQUET D.
La réaction d'agglutination directe des toxoplasmes, rôle immunoglobulines 19 S et 7 S.
Ann. Biol. Clin., 1973, 31 : 185-192.
- 38 - PELOUX Y.
Confrontation des résultats obtenus par diverses méthodes utilisées dans le sérodiagnostic de la toxoplasmose après centrifugation différentielle des immunoglobulines en gradient de saccharose.
Sérologie de l'infection toxoplasmique en particulier à son début : méthodes et interprétation des résultats, Lyon, 11-12 janv. 1975, Fondation Mérieux : 67-79.
- 39 - PESTRE-ALEXANDRE M., NICOLAS J. A.
Contribution à l'étude de la toxoplasmose congénitale par la réaction du Dye test et de l'agglutination directe couplée avec un traitement au Mercapto-Ethanol.
Sérologie de l'infection toxoplasmique en particulier à son début : méthodes et interprétation des résultats, Lyon, 11-12 janv. 1975, Fondation Mérieux : 19-28.
- 40 - REMINGTON J. S., MILLER M. J., BROWLEE I.
Ig M antibodies in acute toxoplasmosis - Prevalence and significance in acquired cases - Diagnosis significance in congenital cases and a method for their rapide demonstration.
Pediatrics, 1968, 41 : 1082-1091.
- 41 - REMINGTON J. S., MILLER M. J.
19 S and 7 S antitoxoplasma antibodies in diagnosis of acute congenital and acquired toxoplasmosis.
Proc. Soc. exp. biol., 1966, 121 : 357-362.
- 42 - REMINGTON J. S.
The present status of Ig M fluorescent antibody technique in the diagnosis of congenital toxoplasmosis.
J. Pediatr., U.S.A., 1969, 75 : 1116-1124.
- 43 - ROUX C., DESMONTS G., MULLIEZ N., GAULLIER M., TOFFERARD G., MARMOR D., HERBILLON A.
Toxoplasmose et grossesse : Bilan de 2 ans de prophylaxie de la toxoplasmose congénitale à la maternité de l'hôpital St-Antoine.
J. Gyn. Obst. Biol. Repr., 1975, 4 : 111-125.
- 44 - SEGUELA J. P., LAROUY G.
Toxoplasmose : dix ans de surveillance dans la Région Midi-Pyrénées. Méthodes, examen critique des résultats
Sérologie de l'infection toxoplasmique en particulier à son début : méthodes et interprétation des résultats, Lyon, 11-12 janv. 1975, Fondation Mérieux : 113-117.

TABLE DES MATIERES

	<u>Page</u>
INTRODUCTION	1
CHAPITRE I - RAPPELS SUR LE TOXOPLASME ET LA TOXOPLASMOSE	3
I - Définition	5
II - Historique	5
III - Le parasite et son cycle	6
- Morphologie	6
- Résistance et pouvoir infectant	8
- Cycle	9
IV - Pathogénie	11
V - Clinique	12
- la toxoplasmose acquise	12
- la toxoplasmose congénitale	14
VI - Diagnostic biologique	16
- diagnostic direct	16
- diagnostic indirect, immunologique	16
VII - Traitement	20
VIII - Prophylaxie	22
CHAPITRE II - LA MATERNITE DE L'HOPITAL DE VILLEFRANCHE-sur-SAONE	23
A - Organisation de la Maternité	25
B - Aspect sociologique de la population hospitalisée à la Maternité	26
CHAPITRE III - MISE EN PLACE DU DEPISTAGE	29
I - <u>Protocole</u>	32
A - pendant la grossesse	32
B - à l'accouchement	33
C - après l'accouchement	34
D - fausses-couches spontanées	36
II - <u>Examens sérologiques</u>	37
1 - Immunofluorescence indirecte	37
- principe	37
- technique	38
- caractéristiques	39
- interprétation	39

	<u>Pages</u>
2 - Test de REMINGTON	41
- principe	41
- technique	41
- caractéristiques	42
- interprétation : a - interprétation théorique	43
b - cause d'erreurs	43
c - bilan des travaux récemment effectués en France	44
3 - Réaction d'Agglutination des toxoplasmes avec et sans 2 Mercapto-Ethanol	49
- principe	49
- technique	49
- caractéristiques	50
- interprétation : - les éléments acquis	51
- les éléments discutés : résumé des travaux récemment effectués en France	54
CHAPITRE IV - LES PREMIERS RESULTATS DU DEPISTAGE	65
I - <u>Résultats de l'immunofluorescence et du test de Remington</u>	72
A - Tableaux II et III - Résultats de l'IF et du test de Remington pour les femmes ayant été surveillées au cours de la grossesse	72
B - Tableau IV - Résultats de l'IF et du test de Remington pour les sérologies du sang du cordon	73
C - Evolution sérologique des 15 personnes reconvoquées	75
D - Résumé des tableaux II et III en tenant compte des conclusions du paragraphe précédent	80
E - Résultats de l'IF et du test de Remington pour les femmes ayant fait une fausse couche spontanée	82
II - <u>Les observations</u>	83
III - <u>La répartition des différentes sérologies</u>	97
A - Chez les étrangères et chez les Françaises	97
B - Suivant la zone d'habitat	98
IV - <u>Etude des moyennes des titres d'anticorps immunofluorescents au cours de la grossesse et sur le sang du cordon</u>	99
V - <u>Etude des résultats de l'agglutination avant et après 2 M-E - Comparaison avec les résultats obtenus par l'IF et le test de Remington</u>	101
A - Agglutination directe	101
B - Action du 2 M-E	102
C - Les cas discordants	107
D - Relation entre Agglutination directe et IF - Recherche d'un seuil de spécificité pour la réaction d'agglutination	111

	<u>Pages</u>
VI - <u>Les sérologies "imprécises"</u>	117
CHAPITRE V - CRITIQUES ET SUGGESTIONS	125
I - <u>Critiques et suggestions concernant le protocole actuel</u>	127
II - <u>Problèmes de compréhension et de coordination</u>	129
III - <u>Mesures supplémentaires</u>	129
CONCLUSION	133
ANNEXE	137
TABLE DES MATIERES	149

